



Facultad de Medicina

Departamento de cirugía

Experiencia en el manejo del Rabdomiosarcoma
orbitario en el Hospital Universitario La Paz, 1982-
2015

Tesis Doctoral

Director : Jesús Peralta Calvo

Luciano Bravo Ljubetic

Madrid, 2018

Resumen

Introducción El rabdomiosarcoma (RMS) es el tumor mesenquimatoso de tejido blando infantil más común. De los RMS de cabeza y cuello, el 25% -35% ocurre en la órbita. Actualmente el rabdomiosarcoma orbitario (ORMS) tiene un pronóstico excelente, con una tasa de supervivencia de 93% a los 3 años. Los esquemas de tratamiento incluyen quimioterapia (QMT) y terapia local, principalmente radioterapia (RT) y cirugía. Los estudios han demostrado una alta tasa de complicaciones tardías secundarias a la terapia local. Sus efectos tardíos secundarios muestran una amplia variación en la literatura.

Objetivo: Teniendo en cuenta el excelente pronóstico de ORMS, la minimización de las complicaciones locales es un objetivo importante. El objetivo de este estudio fue revisar la presentación clínica, el manejo y los resultados locales y sistémicos de los casos de ORMS.

Materiales y Métodos: Todos los pacientes menores de 18 años que fueron diagnosticados con rabdomiosarcoma ocular y tratados entre 1982 y 2015 en Hospital Universitario La Paz, Madrid fueron incluidos. Se revisaron: presentación clínica, manejo, complicaciones y los resultados oculares y sistémicos.

Resultados: La edad media de presentación fue de 8 años (3 meses-12.5 años). En todos los casos, el rabdomiosarcoma se localizó principalmente en la órbita. El tratamiento incluyó cirugía y diversos regímenes de QMT y RT. Todos los pacientes se sometieron a una biopsia quirúrgica para la confirmación del diagnóstico. La exenteración orbitaria fue realizada en 4 casos (28%). Doce pacientes recibieron RT. La agudeza visual de los 10 pacientes que mantuvieron su globo ocular fueron los siguientes: de 20/20 a 20/40 en 6 pacientes (60%), 20/50 a 20/100 en 2 pacientes (20%), 20/200 a percepción de luz en 2 pacientes (20%). Se documentaron complicaciones intraoculares en 7 pacientes (70%) - principalmente cataratas (50%) - lesiones en la superficie ocular ocurrieron en 6 pacientes (60%), y se encontraron secuelas orbitales en 8 pacientes (80%). La recurrencia local del tumor se detectó en 5 pacientes (35%), y se evidenciaron metástasis a distancia en 2 pacientes (14%). La muerte relacionada con el tumor ocurrió en 1 paciente (7%).

Conclusiones: La supervivencia de los pacientes con ORMS es alta y comparable a las series más extensas publicadas en la literatura. Los pacientes presentan porcentaje de recaídas tumorales comparables a las series clínicas que compartieron los protocolos de tratamiento, pero superiores a los del IRSG. Además, presentan una alta tasa de radioterapia. Nuestra serie presenta una alta prevalencia de alteraciones de los movimientos extraoculares, probablemente debido al considerable número de tumorectomías secundarias. Otras complicaciones orbitarias, las complicaciones intraoculares, de la superficie ocular y la agudeza visual final de nuestros pacientes son similares a otras series clínicas publicadas.

CERTIFICADO



D. **Jesús Peralta Calvo**, Profesor Asociado de Oftalmología del Departamento de Cirugía de La Facultad de Medicina De la Universidad Autónoma de Madrid,

CERTIFICA que ha dirigido el trabajo titulado: **“Experiencia en el manejo del Rabdomiosarcoma orbitario en el Hospital Universitario La Paz, 1982-2015”** por **Luciano Andrés Bravo Ljubetic**.

Una vez revisado, considera que reúne los requisitos necesarios para su defensa y aprobación como Tesis Doctoral, si así lo estima el Tribunal correspondiente.

Y para que conste, donde proceda, firma la presente en Madrid 26 de Febrero de 2018.

El director dela Tesis Doctoral

Fdo:Dr. Jesús Peralta Calvo

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jesús Peralta por ser la guía y principal impulsor de este proyecto. Siempre ha sido una fuente de inspiración en mi práctica clínica diaria y en la búsqueda de la excelencia en el beneficio de nuestros pacientes.

Al Dr. J Abelairas por su apoyo incondicional. Este trabajo no es más que una mirada a una pequeña parte de su trabajo de años al frente del servicio de Oftalmología infantil del HULP .

A todos los miembros del servicio de Oftalmología infantil del HULP: médicos, enfermeras y administrativos. Sin vuestra ayuda esta tesis no habría sido posible.

Al Servicio de Radiología infantil, Oncología Pediátrica y Anatomía Patológica por su excelente trabajo y disposición permanente.

Al Servicio de Bioestadística y especialmente a la Dra. Madero por sus conocimientos y sabios consejos.

A mis padres, a mis hermanos y familia extendida, por ser el soporte y guía permanente que sostiene mis proyectos.

A Paula, mi esposa, por su infinita sabiduría, templanza y amor. Hiciste de este trabajo un viaje lleno de buenos momentos.

A Paula

Índice

TABLA DE CONTENIDO

Índice de Tablas	8
Índice de figuras	8
Introducción.....	11
Consideraciones generales	11
Definición.....	11
Historia	12
Incidencias y demografía	12
Localización anatómica.....	13
Anatomía Patológica	13
Clasificación	13
Primario ocular	13
Secundario orbitario de Rabdomiosarcoma extracocular	14
Metástasis orbitaria de Rabdomiosarcoma extraocular.....	15
Clínica.....	16
Consideraciones generales	16
Presentación Clínica	16
Mecanismo de diseminación	19
Anatomía Patológica	19
Generalidades.....	19
Análisis inmunohistoquímico.....	22
Diagnósticos diferenciales	22
Patogénesis	24
Genética.....	25
Diagnóstico diferencial	26
Celulitis orbitaria	26
Enfermedad inflamatoria orbitaria idiopática	27
Histiocitosis de Langerhans	28
Linfangioma.....	28
Linfoma	29
Hemangioma capilar	29
Sarcoma Mieloide (Cloroma)	29
Quiste dermoide.....	30
Diagnóstico.....	32
Historia.....	32
Exploración oftalmológica	32
Imágenes.....	33
Biopsia :.....	37
Tratamiento	39
IRS.....	41
SIOP-MMT	54

Otras Consideraciones	68
Terapias alternativas.....	69
Seguimiento	70
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	72
HIPÓTESIS.....	74
Objetivos	74
MATERIALES Y MÉTODOS.....	75
Diseño del Estudio	75
RESULTADOS.....	78
Características generales	78
Tamaño.....	78
Variables Demográficas	78
Sexo.....	78
Edad.....	79
Presentación clínica	81
Lateralidad.....	81
Presentación inicial.....	82
Tiempo de evolución desde síntoma inicial a la consulta	83
Diagnóstico de referencia.....	84
Agudeza visual ojo afecto	85
Cuadrante localización	86
Proptosis.....	87
Desplazamiento del globo	87
Cuadrante desplazamiento.....	87
Alteración movimientos extraoculares	88
Edema Palpebral	88
Ojo rojo	89
Alteraciones Funduscópicas	90
Invasión.....	90
Técnicas de imagen	91
Tomografía axial computarizada (TAC).....	91
Resonancia nuclear magnética (RNM)	91
Análisis histológico.....	96
Tipo Histológico	96
Marcadores Inmunohistoquímicos	96
Grupo IRS	97
Esquemas tratamiento	97
Cirugías a los No-respondedores y enfermedad recurrente.....	98
Resultados estructurales.....	99
Complicaciones orbitarias	99
Complicaciones de la superficie ocular	101
Complicaciones intraoculares	102
Resultados funcionales	105
Agudeza visual final	105
Resultados sistémicos	106

Presencia de Metástasis	106
Control Tumoral.....	106
Tiempo de recurrencia. (Tiempo libre de enfermedad)	106
Sobrevida.....	106
DISCUSIÓN.....	108
Introducción	108
Características generales y demográficas.	110
Edad	110
Sexo	111
Presentación clínica	111
Signos clínicos	111
Tiempo hasta la consulta.....	112
Agudeza visual (AV)	112
Ubicación tumoral orbitaria.....	113
Alteraciones fundocópicas.....	113
Clasificación IRS	113
Histología	115
Imágenes.....	115
Resultados estructurales y funcionales.....	118
Orbitarias	118
Superficie ocular	122
Intraoculares.....	123
Exenteración orbitaria.....	127
Cirugías secundarias	130
Agudeza visual (AV)	131
Resultados sistémicos	132
Presencia de Metástasis	132
Recurrencia tumoral y Tasas de Radiación	133
Supervivencia	137
CONCLUSIONES.....	140
BIBLIOGRAFÍA	142

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Etapificación del RMS orbitario IRS I.....	43
Tabla 2 Grupos de tratamiento IRS.....	44
Tabla 3 Grupos de tratamiento IRS II.....	45
Tabla 4 Grupos de tratamiento IRS III	46
Tabla 5 Clasificación pretratamiento IRS IV.....	48
Tabla 6 Grupos de riesgo IRS V	51
Tabla 7 Recomendaciones de tratamiento IRS.....	52
Tabla 8 Recomendaciones actuales tratamiento RT.....	53
Tabla 9 Clasificación MMT 75.....	56
Tabla 10 Etapificación TNM-SIOP pre y Posquirúrgica.....	58
Tabla 11 Presentación inicial.....	82
Tabla 12 Edema palpebral	89
Tabla 13 Diagnóstico de ojo rojo.....	89
Tabla 14 Alteraciones fundoscópicas.....	90
Tabla 15 Resumen características RNM RMS orbitario	92
Tabla 16 Complicaciones orbitarias.....	99
Tabla 17 Complicaciones superficie ocular	101
Tabla 18 Complicaciones intraoculares	103
Tabla 19 Resumen complicaciones	104
Tabla 20 Agudeza visual.....	105
Tabla 21 Distribución grupos IRS diferentes estudios clínicos.	115
Tabla 22 Comparativa complicaciones orbitarios en series publicadas	121
Tabla 23 Comparativa complicaciones superficie ocular en diferentes series publicadas.....	123
Tabla 24 Comparativa complicaciones principales estudios.....	127
Tabla 25 Comparativa exanteraciones orbitarias en el tratamiento RMS	129
Tabla 26 Comparativa cirugías conservadores - salvo biopsia inicial- en el tratamiento RMS orbitario....	131
Tabla 27 Comparación remisión, recaídas y radioterapia del RMS orbitario en series publicadas.....	136

Tabla 28 Supervivencia principales estudios RMS orbitarios	138
--	-----

ÍNDICE DE FÍGURAS

Figura 1 Rabdomiosarcoma orbitario.....	18
Figura 2 Rabdomiosarcoma orbitario.....	20
Figura 3 Rabdomiosarcoma orbitario.....	21
Figura 4. Rabdomiosarcoma orbitario.....	23
Figura 5 Diagnósticos diferenciales RMS orbitario	31
Figura 6 RNM rabdomiosarcoma orbitario	35
Figura 7. RNM RMS orbitario	36
Figura 8 Esquema terapéutico MMT 84	60
Figura 9 Rabdomiosarcoma orbitario.....	64
Figura 10 Rabdomiosarcoma orbitario. Aspecto postoperatorio.....	65
Figura 11 Porcentajes por sexo.....	79
Figura 12 Pacientes por edad al diagnóstico.....	80
Figura 13 Pacientes por tiempo de seguimiento	81
Figura 14 Lateralidad	82
Figura 15 Presentación clínica por paciente	83
Figura 16 Duración de los síntomas.....	84
Figura 17 Diagnóstico de referencia.....	85
Figura 18 Agudeza visual.....	86
Figura 19 Cuadrante localización RMS.....	86
Figura 20 Cuadrante desplazamiento RMS.....	87
Figura 21 Alteración movimientos extraoculares	88
Figura 22 TAC orbitario.....	91
Figura 23 RNM RMS orbitario.	93
Figura 24 RNM RMS orbitario.	94
Figura 25 RNM RMS orbitario.	95
Figura 26 Marcadores inmunohistoquímicos.....	96

Figura 27 Distribución grupo IRS	97
Figura 28 Esquemas de tratamiento.....	98
Figura 29 Complicaciones orbitarias.....	100
Figura 30 Complicaciones intraoculares	102
Figura 31 Retinopatía radioactiva.	103
Figura 32 Curva de supervivencia	107

INTRODUCCIÓN

CONSIDERACIONES GENERALES

El Rabdomiosarcoma (RMS) proviene del griego (*rabdo* “estriado”; *mys* “músculo” y *sarkos* “carne”). Es una neoplasia infantil que ha sido ampliamente discutida en la literatura.^{1,2} En las últimas décadas, el mejor conocimiento de esta enfermedad y los avances en el diagnóstico y tratamiento, ha llevado a cambiar sustancialmente su pronóstico. La órbita es un lugar preferente para la aparición de estos tumores^{3,4}. El RMS ocular representa una de las pocas enfermedad oftalmológicas potencialmente mortales por lo que los oftalmólogos generales deben reconocerla y orientar su diagnóstico y manejo.

DEFINICIÓN

EL RMS se define como la neoplasia derivada del músculo estriado en sus distintas etapas de embriogénesis^{1,5}. Está descrito en muchas localizaciones anatómicas, cuando éste se encuentra dentro del área ocular se denomina RMS ocular.^{4,5} El RMS ocular generalmente deriva de los tejidos blandos orbitarios, sin embargo se han publicado RMS primarios de diferentes estructuras oculares, incluido los de localización intraocular.⁶⁻⁹

HISTORIA

La primera descripción del RMS fue probablemente la de Weber⁵. La realizó a partir de un tumor lingual en un paciente joven sano. La primera publicación de un RMS orbitario fue realizada en 1882 por Bayer.¹⁰ La primera descripción histopatológica de RMS fue publicada en 1946 por Stout¹¹. Posteriormente muchos autores han expandido el conocimiento de esta patología^{5,12,13,14}. Con el advenimiento de las nuevas técnicas de imágenes como la tomografía axial computada (TAC) y la resonancia nuclear magnética (RNM) se ha podido caracterizar mejor este tumor.^{15,16} Desde la década de los setenta en adelante, los esfuerzos se han centrado en mejorar el tratamiento y consecuentemente, el pronóstico de esta enfermedad¹⁷⁻¹⁹

INCIDENCIAS Y DEMOGRAFÍA

En EE.UU representan el 20 % de los tumores de tejidos blandos en edad pediátrica y el 5 % de todos los cánceres en niños.^{2,20} Un estudio poblacional publicado en el 2010, que agrupó a 11 centros oncológicos en España, los sarcomas de tejidos blandos representaron el 6,7 % del total de tumores malignos en menores de 14 años, cercano al 5 % descrito en EE.UU y similares con otras regiones de Europa.²¹ Los subtipos alveolar y embrionarios son más frecuentes en niños, mientras que el pleomórfico, es más frecuente en la edad adulta. Los RMS de cabeza y cuello son más frecuentemente de tipo embrionario y se presentan generalmente en niños.^{2,5}

LOCALIZACIÓN ANATÓMICA

La localizaciones más frecuentes en el RMS primario son : Cabeza y cuello (45 %); el tronco, que representa el 40 % y las extremidades con el 15 %.¹ De los tumores de cabeza y cuello, el 15 % al 35 % ocurren dentro la órbita. Otras localizaciones importantes son las meninges, la orofaringe, la mucosa bucal y la laringe.^{2,22}

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Existen 4 tipos histopatológicos descritos: embrionario, alveolar, botroide y pleomórfico. El embrionario es, con diferencia, el más frecuente encontrado en RMS de la órbita. El alveolar es el menos frecuente.^{1,23} Habitualmente los patólogos se encuentran con dificultades para clasificar los tumores por su histología.^{1,5} Es en estos casos, donde las técnicas inmunohistoquímicas y la microscopia electrónica resultan más útiles.

CLASIFICACIÓN

PRIMARIO OCULAR

Se origina a partir de estructuras oculares. Si bien la inmensa mayoría a partir de tejidos blandos orbitarios, hay casos descritos limitados a otras localizaciones.^{6-9,24,25}

PALPEBRAL: Es raro. Se presenta generalmente como masa subcutánea visible y/o palpable. Es probable que alguno de los casos publicados como de origen palpebral, representen una extensión anterior de RMS orbitario.^{25,26}

CONJUNTIVAL: Infrecuente. En la serie de Shields et al,²² de 33 casos, 4 fueron descritos como de origen conjuntival, sin embargo, los autores consignan la dificultad en asegurar que el tumor este confinado a la conjuntiva y no sea una extensión orbitaria^{6,7,27}. Joffe L et al, observó un caso de RMS conjuntival sin extensión orbitaria. En su trabajo lo describe como una masa rosácea más frecuentemente en los fondos de saco conjuntival.⁶

UVEAL: Está descrito tanto en el iris como en el cuerpo ciliar^{8,9,2829}. Puede invadir la cámara anterior. Sus principales diagnósticos diferenciales son : melanoma iridiano, linfoma, leucemia, xantogranuloma juvenil y retinoblastoma endofítico. Es importante mencionar que en la úvea humana no existe músculo estriado, sin embargo, en el meduloepitelioma teratogénico se ha descrito células de músculo esquelético,³⁰ por lo que se ha teorizado que el RMS de la úvea anterior pudiese corresponder un meduloepitelioma con total diferenciación rabdomioblástica, tal como sucede en el RMS orbitario.⁸

Secundario orbitario de Rabdomiosarcoma extracocular

Se han descrito invasiones orbitarias de tumores de la nasofaringe y senos paranasales. Estas extensiones pueden producir pérdida visual profunda.³¹

METÁSTASIS ORBITARIA DE RABDOMIOSARCOMA EXTRAOCULAR.

Muy raras, se ha descrito desde el seno maxilar sin aparente comunicación con la órbita.³² También se ha descrito secundario a metástasis desde localizaciones remotas, incluida la vagina.³³

CLÍNICA

CONSIDERACIONES GENERALES

El RMS orbitario representa entre el 25 % al 35 % de los RMS de cabeza y cuello, y del 10% al 20 % de los RMS de todos los grupos de edad.² Representa además, del 4 al 6 % de todas las biopsias por tumores orbitarios en edad pediátrica.^{34,35} La edad promedio de diagnóstico es 8 años^{36,37}. Sin embargo, se han descrito casos en recién nacidos, adultos, ancianos e incluso embarazadas^{38,39,40,41,42,43}. El tumor es unilateral, sin embargo puede metastizar a la órbita contralateral.⁴⁴ No hay descrita predisposición racial aparente y existe una razón hombre / mujer de 5:3.⁴⁵

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La proptosis es probablemente el signo clínico más frecuente en el RMS orbitario. Las series más grandes publicadas lo cifran entre el 80-100 % de los casos^{27,45,46}. Otros signos comunes son el desplazamiento del globo (80%), la ptosis palpebral (60%), la inyección conjuntival y edema palpebral (40%), masa palpable (25%) y en mucho menor medida el dolor (10%), que habitualmente es un signo tardío.^{45,36} (Figura 1)

El desplazamiento del globo se produce en tumores avanzados y sucede habitualmente en dirección lateral e inferior, esto, debido a que la ubicación más común del tumor es la región superonasal de la órbita. Se

han descrito casos asociados a obstrucción de la vía lagrimal que podrían llevar a un retraso en el diagnóstico.³⁷ Por otra parte, los tumores puramente conjuntivales se describen como una masa rosácea y de aspecto carnosos.⁶

En el examen del fondo de ojo es posible observar alteraciones como pliegues coroideos, tortuosidad venosa retiniana y edema de papila.²⁷ Habitualmente la agudeza visual no se afecta hasta los estados avanzados del tumor. Los RMS orbitarios en niños tienden a desarrollar enfermedades rápidamente progresivas con proptosis como signo inicial, por el contrario, adolescentes y adultos pueden tener un curso más insidioso con edema palpebral e inyección ocular como primeros signos clínicos.⁴⁷

En ciertas regiones, habitualmente en países subdesarrollados, debido al retraso del diagnóstico y tratamiento la enfermedad avanzada puede producir la destrucción del ojo y deformidad facial importante.



FIGURA 1 RABDOMIOSARCOMA ORBITARIO.

A. Niño con RMS orbitario izquierdo. Nótese la ptosis palpebral y la inyección conjuntival. B y C Niña con RMS orbitario izquierdo. Edema palpebral inferior y edema conjuntival

Imágenes tomadas de *Fonseca, Abelairas, Rodríguez, Peralta, Actualización en Cirugía oftálmica pediátrica, LXXVI Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología (2000)*

MECANISMO DE DISEMINACIÓN

El RMS orbitario se extiende habitualmente por contigüidad, invade el hueso orbitario y luego la cavidad craneal. Las metástasis vía linfática son raras, dado que la órbita no posee vasos linfáticos. Sin embargo, si el tumor tiene acceso a la conjuntiva y/o el párpado, puede diseminarse a través del sistema linfático de estas zonas. Las metástasis a distancia se produce generalmente por vía hemática. La localizaciones más frecuentes de las metástasis son los huesos y pulmones, confiriéndole un carácter especialmente grave a la enfermedad. Estos niños habitualmente fallecen pese al tratamiento quirúrgico, quimioterapia y radioterapia intensiva. ⁴¹⁻

43

ANATOMÍA PATOLÓGICA

GENERALIDADES

Por lejos la variedad histológica más frecuente del RMS orbitario es la embrionaria(70-80%). El alveolar y el botroide son infrecuentes y el pleomórfico es muy raro. Macroscópicamente, el tumor en estados iniciales es de color rosáceo, con los bordes definidos.(Figura2). En estados más avanzados es de apariencia rojiza con tendencia a formar quistes e incluso pueden presentar zonas hemorrágicas. En el microscopio, en el subtipo embrionario se describen predominantemente células fusiformes, redondas u ovaladas que muestran características musculares esqueléticas con distinto grado de embriogénesis.^{1,4,9} (Figura 3). El alveolar (20%-30%) clásicamente muestra células musculares estriadas

laxamente unidas con septos que recuerdan el alveolo pulmonar. Este subtipo tiene un peor pronóstico. Sólo la evidencia de una zona con patrón alveolar es suficiente para clasificar el tumor como tal.⁴⁸⁻⁵⁰ El RMS tipo botroide es una variante del embrionario que adquiere configuración papilar.



FIGURA 2 RABDOMIOSARCOMA ORBITARIO.

Aspecto macroscópico de un Rabdomiosarcoma primario orbitario

Imagen tomada de Fonseca, Abelairas, Rodríguez, Peralta, Actualización en Cirugía oftálmica pediátrica, LXXVI Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología (2000)

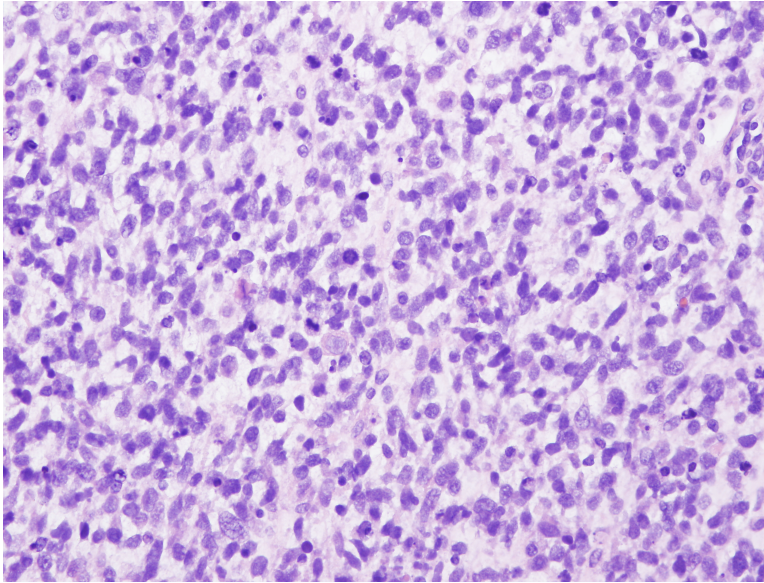


FIGURA 3 RABDOMIOSARCOMA ORBITARIO.

Aspecto microscópico de RMS orbitario tipo embrionario. Tinción hematoxilina- eosina muestra células redondas y fusiformes en distintos grados de diferenciación.

Imagen cedida por el Departamento de Anatomía patológica HULP

Dra. Ruiz Bravo-Burguillos

ANÁLISIS INMUNOHISTOQUÍMICO

El análisis inmunohistoquímico ha demostrado ser de gran utilidad en diferenciar el RMS de otros tumores de células fusiformes. Actualmente es considerado determinante para establecer el diagnóstico.^{1,5} Los marcadores más habituales son la desmina (90%), MyoD1 (71%-91%), mioglobina y actina músculo-específica.⁵¹ La positividad a miogenina es más frecuente en el subtipo alveolar⁵²⁻⁵⁴. Este último y la MyoD1 son reguladores precoces de la transcripción en la diferenciación muscular esquelética.⁵⁵ La reacción positiva con vimentina es menos específica y está presente en otros tumores^{1,5} (Figura 4).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Otros tumores de células fusiformes que representan el diagnóstico diferencial histopatológico del RMS son: sarcoma de Ewing, linfoma, histiocitoma fibroso, leiomiosarcoma, sarcoma osteogénico, hemangiopericitoma, Schwannoma maligno, sarcoma de partes blandas y sarcoma osteogénico, entre otros.^{4,56, 45}

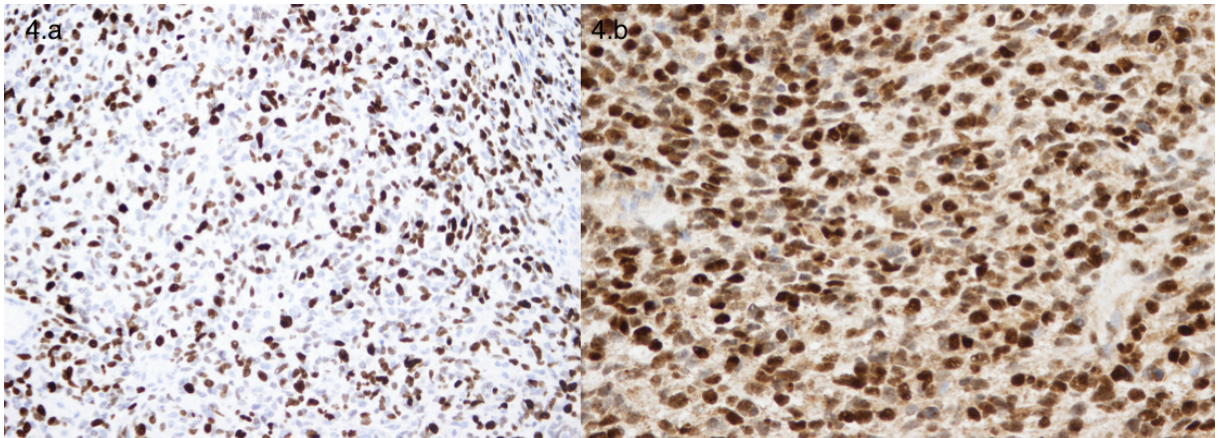


FIGURA 4. RABDOMIOSARCOMA ORBITARIO.

Técnicas inmunohistoquímicas. a. Reacción positiva Ki67. Índice de proliferación celular de aproximadamente 90% b. Reacción positiva para la MyoD1

Imágenes cedidas por el Departamento de Anatomía patológica HULP

Dra. Ruiz Bravo-Burguillos

MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

Hay cierta controversia acerca del valor diagnóstico de la microscopía electrónica en el RMS. Si bien es cierto que puede ser útil en determinados casos en los cuáles la histopatología es dudosa, los estudios ultraestructurales pueden mostrar características típicas del músculo esquelético, por ejemplo, filamentos de actina dispuestos en paralelo. Sin embargo, esta característica no siempre está presente, por lo cual el valor de la microscopía electrónica sigue siendo materia de discusión⁵⁷⁻⁵⁹.

PATOGÉNESIS

Existe una error ampliamente distribuido en el que se piensa que el RMS orbitario proviene de los músculos extraoculares, tal como lo hace el RMS de los adultos. Zimmerman y Portefield fueron los primeros en refutar esta hipótesis y plantear que probablemente el RMS proviene de células mesenquimales indiferenciadas que se transforman en miocitos estriados.⁶⁰ Un hecho que apoyo esta idea, es la existencia de RMS en sitios donde en condiciones normales no hay músculo esquelético, por lo tanto, en teoría cualquier localización donde hubieran células pluripotenciales serían susceptibles de desarrollar un RMS.⁵ Este concepto es actualmente ampliamente aceptado.

Es probable que el RMS se relacione con la radiación. Se han publicado casos de RMS orbitarios secundarios en pacientes expuestos a radioterapia por retinoblastoma^{61,62} y cáncer espinocelular del párpado.⁶³ No se han descrito otras relaciones con factores ambientales, virales o químicos en el desarrollo del RMS.

GENÉTICA

En el RMS embrionario y alveolar, se han encontrado alteraciones genéticas que podrían desempeñar un papel en la patogénesis de estos tumores. En el RMS alveolar se ha demostrado la existencia de una translocación característica en el brazo largo del cromosoma 2 y 13, referido como *t (2;13) (q35;q14)*. Esta translocación fusiona el gen *PAX3* (se cree que regula la transcripción durante el desarrollo neuromuscular temprano) con el gen *FKHR* (factor de transcripción). Se cree que este factor de transcripción (fusionado) puede activar, de forma inapropiada, la transcripción de genes que contribuyen a un fenotipo defectuoso. Otra variante de translocación *t (1;13) (p36;q14)* fusiona el gen *PAX7* situado en el cromosoma 1 con *FKHR*. Los pacientes con tumores que expresan la fusión *PAX - FKHR* tienden a ser más jóvenes y tienen más probabilidades de presentar una lesión de las extremidades, lo que sugiere un fenotipo clínico distinto. Además, pacientes pediátricos con RMS alveolares de riesgo intermedio presentan peor pronóstico cuando son positivos para *PAX7* y *PAX3*.⁶⁴ Ensayos de reacción en cadena de la polimerasa, *PCR* (por sus siglas en inglés) están ahora disponibles y permiten la confirmación del diagnóstico de RMS alveolar basada en la presencia de estos genes de fusión.⁶⁵

Por otra parte, se han descrito RMS asociado a ciertos síndromes hereditarios como la Neurofibromatosis, el síndrome Li Fraumeni – asociado con *p53* - ,⁶⁶ el síndrome de Noonan, el de Beckwith–Wiedemann y el síndrome de Costello.^{67,68} Además, se han descrito casos en hermanos, los cuáles, pese al tratamiento agresivo finalmente fallecieron⁶⁹ e incluso

se ha reportado la aparición de un RMS orbitario en un paciente sobreviviente de RMS renal.⁷⁰

Se han estudiado las ploidias del ADN y la expresión de marcadores genéticos con el fin de establecer los factores pronósticos del RMS. El *p53*, un gen supresor de tumores; el *bcl-2*, un protooncogen, la *MDR-1*, una proteína de resistencia a drogas y el *Ki67* ó proteína asociada al índice de proliferación (Figura 4.a) han sido estudiados. Se ha establecido que la sobreexpresión del *p53* y de la *MDR-1* son factores pronóstico desfavorables, mientras que el *Ki67* y el *bcl-2* no han mostrado diferencias. Sin embargo, el valor del *p53* sigue siendo materia de discusión.⁷¹⁻⁷⁴ Estudios futuros podrán aportar más antecedentes acerca de la influencia genética en esta enfermedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En general, cualquier niño que se presente con proptosis unilateral, debe ser considerado bajo sospecha de RMS orbitario hasta que se demuestre lo contrario, debido a la gravedad de esta entidad. La mayoría de las veces, las enfermedades consideradas diagnósticos diferenciales del RMS orbitarios son fácilmente diferenciadas por los clínicos.

Los principales se describen a continuación:

CELULITIS ORBITARIA

Más frecuente que el RMS orbitario. Generalmente se presenta con proptosis dolorosa, en el contexto de un niño con fiebre, mal estado general y leucocitosis importante. Habitualmente relacionada con sinusitis

frontal y/o etmoidal. En la tomografía computada o resonancia nuclear magnética muestran inflamación difusa de la órbita y senos paranasales e incluso el clásico absceso subperióstico.^{4,75} Un absceso orbitario sin sinusitis puede simular un RMS.⁷⁶ Se han descrito casos de RMS simulando una dacriocistitis aguda.⁷⁷ (Figura 5. c)

ENFERMEDAD INFLAMATORIA ORBITARIA IDIOPÁTICA

La enfermedad inflamatorio orbitario idiopática (EIIO) o pseudotumor orbitario puede ser difícil de distinguir del RMS.⁷⁸

En la serie de la *Clínica Mayo*, el RMS representó el 7% de los biopsias de todas la biopsias orbitarias versus el 8% de las condiciones inflamatorias.⁷⁹ En la serie del *Wills Eye Hospital* fueron el 4 % y el 16 % respectivamente.³⁵

Habitualmente el EIIO se presenta con dolor como síntoma cardinal, se acompaña de mayor inflamación y puede ser bilateral, en el RMS el dolor es un síntoma menos habitual (10 %).²²

Las imágenes (TAC y RNM) pueden ser insuficientes para distinguir ambas patologías.

La miositis es una forma de presentación de la EIIO frecuente en niños - con un agrandamiento característico de los vientres de los músculos extraoculares - es inusual en el RMS. La dacrioadenitis – otra forma de presentación- suele ser una afectación más circunscrita que puede simular un RMS.

La EIIO suele responder rápidamente a una prueba con esteroides, la respuesta insuficiente o la duda diagnóstica razonable deben llevar a la realización de una biopsia orbitaria sin mayor dilación.

HISTIOCITOSIS DE LANGERHANS

Se presenta habitualmente con proptosis rápidamente progresiva. La forma más frecuente esta enfermedad es el granuloma eosinofílico. Corresponde a un acumulo único de células de Langerhans –que participan en la respuesta inmune – y puede originarse en la región orbitaria. Suele formarse a partir del tejido óseo y erosionarlo, situación muy rara en el RMS.⁸⁰

LINFANGIOMA

El linfangioma orbitario habitualmente se presenta con proptosis aguda en un niño menor de diez años, habitualmente en el contexto de un traumatismo o de una infección respiratoria.³ El linfangioma puede tener compromiso de otras áreas como el paladar. En las imágenes suele tener una apariencia quística con niveles de sangre, mientras que el RMS suele ser una masa sólida. Sin embargo, en este último se han descrito tumores con cavidades que pueden hacer difícil diferenciar entre estas dos condiciones⁸¹.(Figura 5.b)

LINFOMA

Tumor orbitario maligno más frecuente en adultos. En niños es muy infrecuente, excepto en regiones de África en donde el tumor maligno de la órbita más frecuente es el linfoma de Burkitt.^{82,83} Se presenta como una masa sólida única similar al RMS.⁸⁴

HEMANGIOMA CAPILAR

El hemangioma capilar es un tumor considerablemente más frecuente que el RMS. En la serie de la *Clínica Mayo* el 18 % de las biopsias orbitarias fueron hemangiomas capilares,⁷⁹ mientras que en la del *Wills Eye Hospital* fueron el 4 %.³⁵ Sin embargo, su incidencia es probablemente mucho más alta que la descrita en estas series histopatológicas, dado que esta condición no suele ser subsidiaria de biopsia. Suele aparecer en el primer mes de vida mientras que el RMS aparece habitualmente en niños mayores. Hay casos descritos en los cuáles el componente cutáneo palpebral de un RMS puede plantear el diagnóstico diferencial con el RMS.⁸⁵(Figura 5. f)

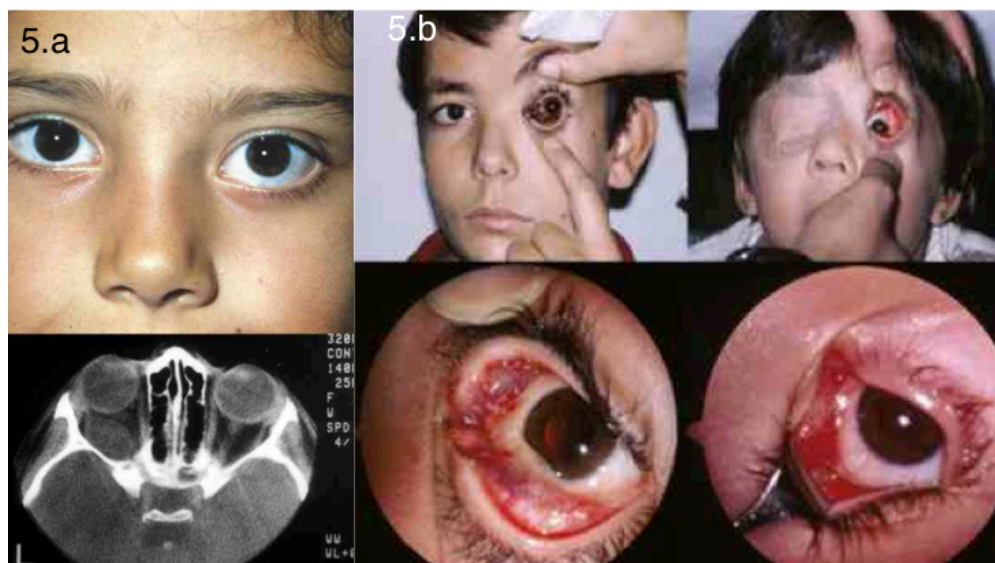
SARCOMA MIELOIDE (CLOROMA)

El sarcoma mieloide o Cloroma es una masa de tejido blando secundario a un leucemia mielogénica. Esta descrita su ubicación orbitaria. Generalmente se presentan en niños previamente diagnosticados de

leucemia, sin embargo también está descrita como debut de la enfermedad.⁸⁶ Pese que habitualmente es bilateral, clínica y radiológicamente puede ser muy similar a un RMS orbitario. Esto refuerza la idea que todo niño con una masa orbitaria se deben realizar estudios con el objetivo de descartar sarcoma mieloide orbitario. Pacientes en los que persistan las dudas, es razonable la realización de una biopsia. (Figura 5.d)

QUISTE DERMOIDE

El quiste dermoide (QD) es una patología mucho más frecuente que el RMS, suele localizarse en la región superotemporal del anillo orbitario. En la serie de la *Clínica Mayo* el 23 % de las biopsias realizadas fueron quistes dermoides ⁷⁹ y en la del *Wills Eye Hospital* el 52 %.³⁵ El QD puede romperse y conducir a una proptosis que podría asemejar a un RMS orbitario. Las imágenes muestran el componente quístico predominante en esta condición, algo muy inusual en el RMS. (Figura 5.a)



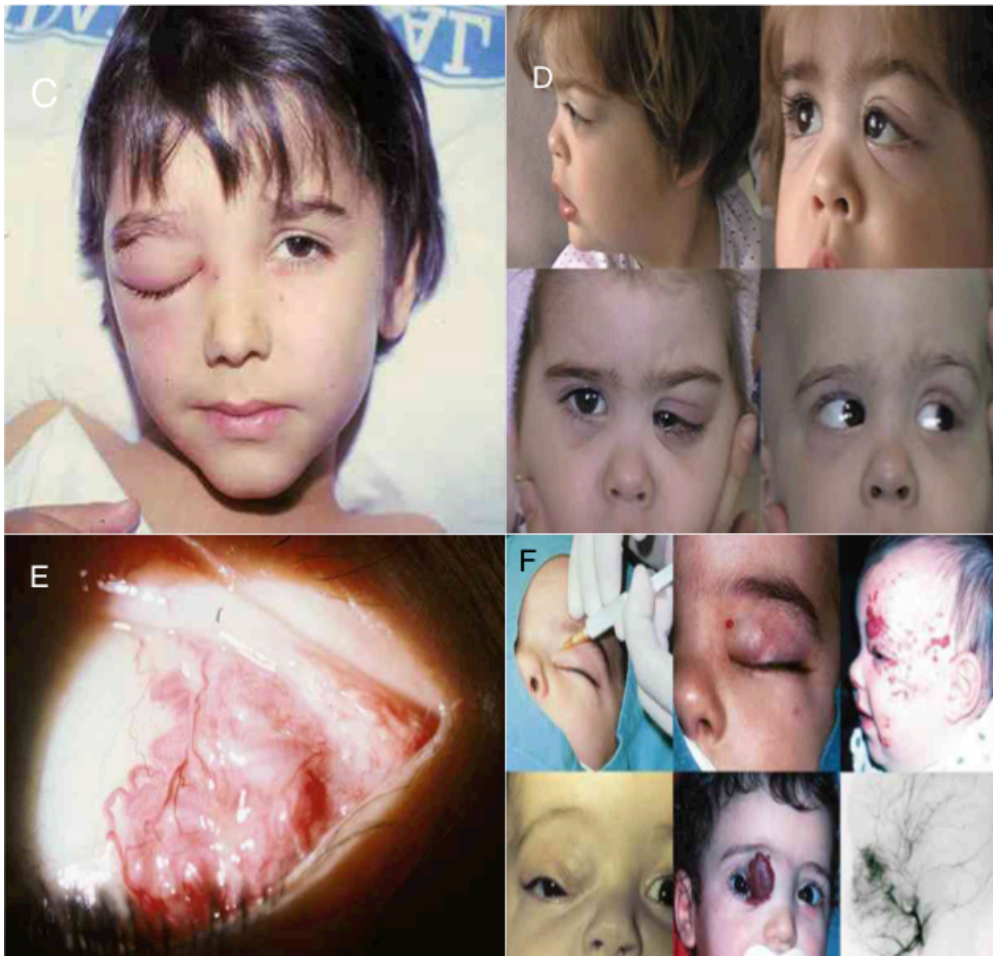


FIGURA 5 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES RMS ORBITARIO

A. Niño con dermoide orbitario y su TAC orbitario que muestra un quiste dermoide retroocular B. Niño con Linfangioma orbitario. C. Niño con celulitis orbitaria derecha. D. Niñas con diagnóstico de sarcoma mieloide (cloroma) orbitario E. Malformación arterio-venosa orbitaria F. Diversas presentaciones de angiomas capilares.

Imágenes tomadas de Fonseca, Abelairas, Rodríguez, Peralta, Actualización en Cirugía oftálmica pediátrica, LXXVI Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología (2000)

DIAGNÓSTICO

Cualquier niño con signos y síntomas de posible masa orbitaria debe ser prontamente estudiado para descartar un RMS orbitario. Imágenes como la tomografía axial computada (TAC) o la resonancia nuclear magnética (RNM) deben ser obtenidas e incluso en caso de considerarse necesario, debe realizarse de una biopsia .

HISTORIA

Una historia completa debe ser obtenida tanto del niño, dependiendo de su edad, como de los padres. Se debe preguntar acerca del dolor, el tiempo de evolución y la historia de sinusitis. El dolor no es un signo frecuente en el RMS y la presencia de signos inflamatoria evidentes orientan más hacia una celulitis orbitaria o enfermedad inflamatoria orbitaria idiopática. La presencia de sinusitis aumenta la probabilidad de infección de la órbita. Se ha descrito RMS orbitarios en el contexto de un trauma orbitario.⁸⁷ Las exacerbaciones periódicas acercan la posibilidad de un linfangioma.

EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

La exploración física exhaustiva es fundamental. Los signos clínicos más frecuentes como la proptosis, el desplazamiento del globo en dirección inferolateral, dado la ubicación suele ser superior o superonasal^{4,88-90}, así

como la presencia de una masa palpable derivada de la órbita aumentan el índice de sospecha.

En la biomicroscopía se debe buscar dirigidamente la inyección conjuntival y la medición de la presión intraocular. La exploración del fondo del ojo es también obligatoria.

IMÁGENES

Actualmente a la gran mayoría de los niños con sospecha de tumores orbitarios se les realiza una imagen de la órbita, ya sea la tomografía axial computada (TAC), como la resonancia nuclear magnética (RNM) o ambas, con el fin de establecer el diagnóstico, extensión y eventualmente, la programación de una biopsia o cirugía.

ECOGRAFÍA: Actualmente ha cedido su espacio al TAC y la RNM, debido a su utilidad limitada. Debido a su escasa penetración en tejidos orbitarios, no entrega información diagnóstica específica para RMS orbitario ni su extensión parameningea. Se presenta habitualmente como una masa heterogénea, bien delimitada, con ecogenicidad media a baja y con patrones variables en el ECO-Doppler.^{91,92}

TAC : Habitualmente los tumores en estado precoz muestran una masa sólida, bien circunscrita, redonda u ovalada e isodensa en la región superior o superonasal. Generalmente es extraconal, no invade tejidos vecinos y no parece originarse de los músculos extraoculares. En estados

más avanzados puede tener solución de continuidad con la cavidad craneal, senos paranasales y nasofaringe.

No suele erosionar el hueso hasta estados avanzados, lo que es más característico del neuroblastoma metastásico o granuloma eosinófilo. No muestra agrandamiento de los vientres musculares, característica típica de la EIIO. Generalmente muestra captación moderada de contraste.^{15,16}

RNM: La RNM se ha convertido en la prueba de imagen más importante para la planificación quirúrgica.^{15,16,93}

En T1 suele presentarse como una masa homogénea, redondeada en la región superior o superonasal de la órbita, hipointensa en relación a los grasa orbitaria, pero isointensa comparada con los músculos extraoculares. Es mejor delimitada con técnicas de supresión grasa.⁹³

En cuanto a la administración de contraste, habitualmente presenta una captación heterogénea e intensa con Gadolinio en T1, sin embargo, también es posible una captación predominante homogénea. En este último caso, la diferenciación con el hemangioma orbitario puede ser difícil.

En T2 suele ser hiperintensa con respecto a los tejidos grasos y musculares orbitarios, aunque no es inhabitual que se describa como señal intermedia. Puede presentar quistes, pero es raro.⁸¹ El globo puede ser desplazado o distorsionado pero rara vez invadido.⁹⁴ Áreas de hemorragia crónica se aprecian con señal hiperintensa tanto en T1 como en T2. (Figura 6)

Nuevas técnicas de la RNM como la *DWI* por su siglas en inglés (*Diffusion-weighted imaging*) y la *ADC* (*apparent diffusion coefficient*) pueden ser de utilidad en el diagnóstico en casos complejos.⁹⁵ Por ejemplo, un absceso piógeno con presentación subaguda puede enmascarar un RMS orbitario por clínica e imagen en la RNM.⁷⁶ La *DWI* de la RMN en la cavidad del absceso es baja debido al pus predominante, en cambio, se encuentra elevada en las zonas necróticas de un tumor como el RMS.^{96,97} Además, puede ser de utilidad en casos en que sea difícil diferenciar entre recidivas del tumor o fibrosis; o para diferencia tumores benignos de malignos en la órbita.^{98,99}

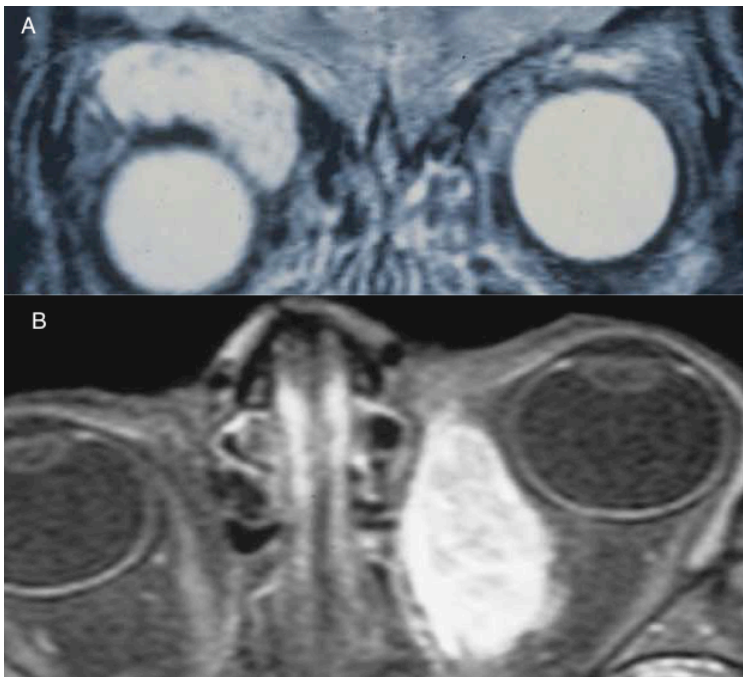


FIGURA 6 RNM RABDOMIOSARCOMA ORBITARIO

A. Imagen RNM T2. Corte coronal que muestra tumor brillante moderadamente homogéneo en la región superonasal orbitaria derecha. B. Imagen RNM T1. Corte axial con técnica de supresión grasa y contraste con Gadolinio que muestra tumor superonasal con moderada captación de contraste.

Imágenes tomadas de Shields CL, Shields JA, Honavar SG, Demirci H. Clinical Spectrum of Primary Ophthalmic Rhabdomyosarcoma. 2001;6420(01):2284-2292.²²

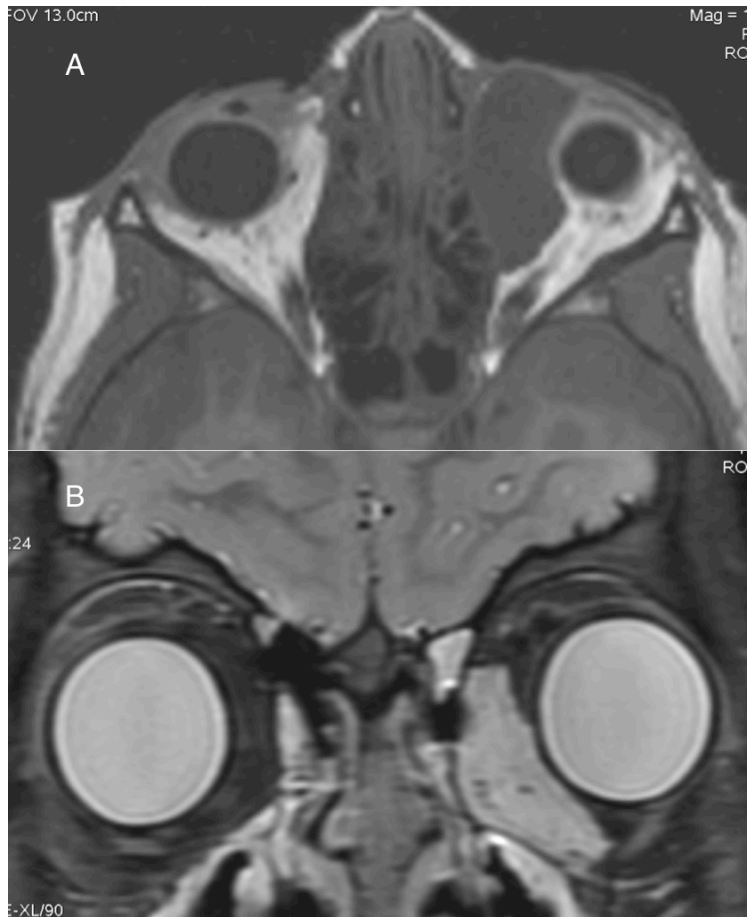


FIGURA 7. RNM RMS ORBITARIO

A : Imagen RNM T1. Corte axial que muestra tumor superonasal con moderada captación de contraste. B : Imagen RNM T2. Corte coronal que muestra tumor homogéneo inferonasal orbitario izquierdo.

Imágenes obtenidas del Servicio de Radiología infantil del HULP

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL RNM RABDOMIOSARCOMA ORBITARIO.

Dentro de los principales diagnósticos diferenciales radiológicos en la RNM orbitaria del Rabdomiosarcoma se incluyen:

- Tumores linfoides: Linfoma.
- Tumores vasculares: Hemangioma, Linfangiomas.
- Tumores inflamatorios: Histiocitosis de células de Langerhans, Hiperplasia linfoide de la glándula lagrimal.
- Tumores neurogénicos: Neurofibroma y gliomas del nervio óptico.
- Tumores de partes blandas como el miofibroma.
- Tumores quísticos: Dermoides y lipodermoides.
- Tumores óseos: Tumor de Células gigantes
- Tumores meningoceles: Meningioma.
- Metástasis orbitarias

BIOPSIA :

Es absolutamente necesario obtener una biopsia para el diagnóstico histopatológico de RMS orbitario antes de iniciar el tratamiento.^{3,4,100} La decisión con respecto a realizar una biopsia excisional o incisional dependerá del tamaño del tumor, su localización y asociación a estructuras vecinas. El rol de la punción con aguja fina es limitado, dado que

generalmente obtiene una cantidad de tejido insuficiente para el diagnóstico de RMS.¹⁰¹ El grupo *IRS* (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study) y otros autores recomiendan extirpar la mayor cantidad de tumor posible.¹⁰² Por otra parte el protocolo *SIOP* (International Society of Paediatric Oncology) recomienda sólo el tamaño necesario para hacer el diagnóstico.

Anatomía patológica: El diagnóstico de certeza del RMS es histopatológico apoyado en las técnicas inmunohistoquímicas y, en menor medida, estudios con microscopía electrónica.

TRATAMIENTO

HISTORIA

A fines de los años 60 existía la lógica que la única opción posible para los pacientes con RMS orbitario en edad pediátrica era la exenteración orbitaria. Se creía que la completa extirpación del tumor podría conseguir la remisión de la enfermedad y la supervivencia. Sin embargo, los resultados eran desalentadores y la mortalidad de estos pacientes alcanzaba el 70 % a principios de los años setenta.⁵ En los años venideros hubo un cambio significativo en la forma de enfrentar estos pacientes. En esta etapa, después de realizar una biopsia diagnóstica, los esfuerzos se enfocaron en el control del tumor mediante quimioterapia y radioterapia. Actualmente, la exenteración sólo ocupa un lugar secundario para tumores muy avanzados con un componente destructivo importante y como último recurso para los casos de enfermedad refractaria.

El entrenamiento de los médicos, el mayor conocimiento de la histopatología e historia natural de la enfermedad, así como la mejoría en las pruebas de imágenes (TAC y RNM) y los ensayos clínicos realizados, han llevado a una dramática mejoría en la tasas de supervivencia de esta enfermedad. Múltiples reportes actuales independientes cifran la supervivencia en torno al 90 %. Esta patología es un gran ejemplo de cómo estudios colaborativos y multicéntricos permiten un gran avance en enfermedades que, pese ser muy graves, son relativamente infrecuentes.

Los dos grupos estudios más importantes son el IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study) y el SIOP- MMT (International Society of

Paediatric Oncology -Malignant Mesenchymal Tumors).

IRS

Ahora llamado IRSG (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group), fue fundado en 1972 en EEUU con el objetivo de conocer y mejorar el pronóstico de los rabdomiosarcomas. Se realizaron cuatro ensayos clínicos.^{18-20,103-106} Si bien iba dirigido a estudiar RMS todas las localizaciones, se han publicado reportes específicos de los subgrupos del RMS orbitario.

Este grupo de trabajo desarrolló una etapificación para los RMS que se utilizó en los estudios IRS I y II. Esta clasificación fue hecha con el fin de establecer el pronóstico y las opciones de tratamiento. Es una clasificación basada en los hallazgos postquirúrgicos. Esta clasificación se resume en la Tabla 1.

IRS-I. El primer reporte final de IRS fue realizado en 1988 (IRS-I). Incluyó 686 con RMS de todas las localizaciones. Los pacientes previamente etapificados se randomizaron a dos brazos de tratamiento para cada uno de los grupos. Los grupos de tratamiento se resumen en la (Tabla 2). Los resultados más importantes fueron: La sobrevida global de todos los grupos fue de 55% a 5 años. En el grupo I la sobrevida fue de 80%, sin diferencia de significativa entre los brazos de tratamiento, con 91 % para el I.a y 81 % para I.b a 5 años. En el grupo II la sobrevida fue de 72% y 65 % para el a y el b respectivamente, sin diferencias significativas entre tratamientos. Para el grupo III y IV la sobrevida fue de 50 % y 20 % respectivamente con remisión completa del 69 % para el grupo III y 50 % para el grupo IV, sin diferencias significativas por grupo de tratamiento. Los primarios genitourinarios y de órbita fueron de mejor pronóstico. Los

autores concluyeron que no hay ventajas terapéuticas en la RT para el grupo I ni en la adriamicina en el grupo IV

TABLA 1 ETAPIFICACIÓN DEL RMS ORBITARIO IRS I

I	Enfermedad localizada completamente resecada	Ia: Confinado al músculo u órgano de origen.
		Ib: Compromiso contiguo por fuera del musculo u órgano de origen sin ganglios comprometidos.
II	Tumor macroscópicamente resecado con compromiso regional	Ila: Enfermedad regional completamente resecado con tumor residual microscópico.
		Ilb: Enfermedad regional macroscópicamente resecada con posibilidad de afectación linfonodos o extensión de órgano adyacente
		Ilc: Enfermedad regional macroscópicamente resecada con infiltración microscópica de linfonodos
III	La resección incompleta con biopsia o enfermedad macroscópica residual.	
IV	Enfermedad metastásica distante presente en el inicio.	

^a Enfermedad regional implica ganglios linfáticos regionales comprometidos.

Tomada y traducida de Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. Cancer. 1988;61(2):209-20³⁸.

TABLA 2 GRUPOS DE TRATAMIENTO IRS

Grupo I :	A) Vincristina, dactinomicina, ciclofosfamida (VAC) b) VAC + Radioterapia (RT)
Grupo II	a) Vincristina, dactinomicina (VA) + RT b) VAC + RT
Grupo III y IV	a) VAC + RT b) VAC + adriamicina + RT

Tomada, modificada y traducida de Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. Cancer. 1988;61(2):209-20³⁸.

IRS-II. El IRS-II publicado en 1993, tuvo como objetivo mejorar los resultado del IRS-I, para ello se decidió incrementar los regímenes de quimioterapia. Se enrolaron 999 pacientes y utilizó el mismo esquema de su predecesor, es decir, clasificación y dos brazos de tratamiento por grupo. (Tabla 3). Los resultados fueron los siguientes: para el grupo I, 85 % de sobrevida a 5 años sin diferencias entre grupos de tratamiento; el grupo II, 88% y 79 % para el II.a y II.b respectivamente, sin diferencias significativas. Para el grupo III, 66 % de sobrevida a 5 años, considerablemente mejor que el IRS-I (50 %). El grupo IV la sobrevida alcanzó un 27 % para ambos brazos de tratamiento, muy similar al estudio anterior. En conclusión, la diferencia más importante con respecto al IRS-I fue la importante mejoría en los pacientes de los grupos I al III (sin metástasis) con sobrevida global de 71% versus el 63 % del IRS-I, con los nuevos esquemas de quimioterapia aplicados.

TABLA 3 GRUPOS DE TRATAMIENTO IRS II

Grupo I	a) Vincristina, dactinomicina, ciclofosfamida (VAC) b) VA
Grupo II	a) VA esquema intensivo + RT b) Pulsos repetitivos de VAC+ RT
Grupo III y IV	a) Pulsos repetitivos de VAC + RT b) Pulsos repetitivos de VAC y VAC-Adriamicina + RT

Tomada, modificada y traducida de Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. Cancer. 1993;71(5):1904-22.

IRS-III. Realizado entre 1984 y 1991, incorporó el concepto de estratificar pacientes por grupo riesgo dependiendo de la etapa, la histología y el sitio del tumor primario (Tabla 4). Los resultados fueron alentadores. La sobrevida global mejoró de un 55 % a 5 años del IRS-II al 71 % en este estudio, con especial énfasis en la enfermedad no metastásica. Se concluyó que existe una significativa mejoría con los nuevos esquemas quimioterápicos intensivos basado en un enfoque de estratificación de riesgo.

TABLA 4 GRUPOS DE TRATAMIENTO IRS III

I Histología favorable	VA cíclica 1 año.
II Histología favorable y Cabeza y órbita	-VA + RT , 1año. -VA + RT + Adr, 1 año.
I y II Histología desfavorable.	-Pulsos de VAAdr-VAC + RT CDDP ,1 año.
III (Excluyendo pelvis y otros sitios) y IV	-Pulsos de VAC+ RT , 2 años -Pulsos de VAAdr-VAC + RT+ CDDP ¹ ,2 años. -Pulsos de VAAdr-VAC+ RT + CDDP ¹ VP16, 2 años.
III (pelvis y otros sitios)	Pulsos de VAAdr-VAC RT + CDDP ¹ + VP16 ² RT QX , 2 años

¹ Cisplatino.

² Etopósido.

Tomada, modificada y traducida de Crist W, Gehan EA, Ragab AH, et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. J Clin Oncol. 1995;13(3):610-30.

IRS-IV. El objetivo fue comparar la eficacia de dos nuevas drogas para los pacientes grupo I y grupo II y la RT convencional versus la RT hiperfraccionada para el grupo III. La supervivencia global a 3 años fue excelente alcanzando un 86 % a 4 años. Además los autores concluyen que las terapias (con o sin RT) son igual de efectivas que las previas, excepto en el RMS subtipo embrionario.

Proponen además que los tumores oculares (orbitarios y palpebrales) del grupo I pueden ser tratados sólo con VA y los del grupo II con VA más RT. Incluyo por primera vez una clasificación pretratamiento que incluyó TNM. (Tabla5)

TABLA 5 CLASIFICACIÓN PRETRATAMIENTO IRS IV

<i>Etapas</i>	<i>Localización</i>	<i>T</i>	<i>Tamaño</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
<i>I</i>	<i>Órbita, cabeza y cuello (excluyendo parameníngeos); GU* (excepto vejiga y próstata)</i>	<i>T1 o T2</i>	<i>a o b</i>	<i>N0 ó N1</i>	<i>M0</i>
<i>II</i>	<i>Vejiga, extremidades, próstata, parameníngea craneal y otros</i>	<i>T1 o T2</i>	<i>a</i>	<i>N0 ó N1</i>	<i>M0</i>
<i>III</i>	<i>Vejiga, extremidades, próstata, parameníngea craneal y otros</i>	<i>T1 o T2</i>	<i>a ó b</i>	<i>N1 N0 /N1/Nx</i>	<i>M0</i>
<i>IV</i>	<i>Cualquiera</i>	<i>T1 o T2</i>	<i>a ó b</i>	<i>N0 /N1/Nx</i>	<i>M1</i>

GU* : Genitourinarios

El tumor T₁ confinado al sitio anatómico de origen; T₂ extensión a órgano vecino. Tamaño: (a) < 5 a cms. de diámetro en el tamaño; (b) > 5 a cms. de diámetro de tamaño. N0: nodos regionales no participan clínicamente; N₁ linfáticos regionales clínicamente implicados por neoplasia; Nx estado clínico de los ganglios linfáticos regionales desconocidos. (especialmente los sitios que impiden la evaluación de los ganglios linfáticos). Metástasis: M₀, sin metástasis a distancia; M₁ metástasis presentes.

Tomada, modificada y traducida de Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al.

Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with

*nonmetastatic disease. J Clin Oncol. 2001;19(12):3091-102.*¹⁶

Con respecto a la hipótesis de que mayores dosis de RT hiperfraccionada (HF) en comparación con la RT convencional, mejoraba el control local del tumor, sin aumentar las complicaciones, el IRS-IV finalmente no demostró la superioridad de la RT HF. Por lo tanto, la recomendación actual para la mayoría de los tumores embrionarios no metastásicos es la RT convencional. *(Se amplia el tema en la página 54)*

El año 2000, el IRSG se integró con el *National Wilms Tumor Study Group* y otros dos grandes grupos cooperativos de tratamiento de cáncer pediátrico a fin de formar el *Children's Oncology Group (COG)*. Los nuevos protocolos para los niños con sarcoma de tejido blando son diseñados por el *Soft Tissue Sarcoma Committee del COG (COG-STS)*.

Sobre la base de los hallazgos de IRS-I-IV, los grupos de riesgo se han establecido para el tratamiento en estudio IRS-V ó protocolos “D” : D9602 for “low-risk”, el D9803 para “intermediate-risk” RMS, y D9802 para “high-risk” RMS.¹⁰⁷ Esta estratificación combina grupo, el escenario, y el subtipo histológico para asignar a los pacientes a tres protocolos terapéuticos internacionales diferentes de acuerdo con el riesgo de recurrencia. (Tabla 6)

Los pacientes de bajo riesgo tienen una tasa supervivencia sin complicaciones del 88% a 3 años; pacientes con riesgo intermedio de 55 a 76% a 3 años y los pacientes de alto riesgo tienen una tasa de menor del 30% a 3 años.

Se recomienda el tratamiento multidisciplinario que se define por el subtipo histológico y el sitio principal, así como por la extensión de la

enfermedad en el diagnóstico y la respuesta al tratamiento. Se considera la RMS orbitario un sitio de buen pronóstico.

El objetivo es lograr el control local con la mayor conservación de la forma y la función posible.

En dos trabajos publicados por *Raney et al* el 2011 y *Breneman et al* el 2012, el protocolo D9602 ó “ low-risk protocol “, evaluó el uso de dosis reducida de RT y el uso de la ciclofosfamida en pacientes con RMS de bajo riesgo, incluyendo los primarios orbitarios. Ambos estudios, realizados entre 1997 y 2004, concluyen que bajas dosis de RT (36 Gy) no comprometen la supervivencia ni la recurrencia en los regímenes donde la Ciclofosfamida está presente, comparado con los estudios IRSG III y IV.^{108,109}

TABLA 6 GRUPOS DE RIESGO IRS V

<i>Riesgo Bajo</i>	<i>Etapa I y II. Grupo clínico 1 y 2 (Todos los sitios favorables y desfavorables, tumores < 5 cm de diámetro, y macroscópicamente resecados) Grupo clínico 3, Solo órbita.</i>
<i>Riesgo intermedio</i>	<i>Resto de enfermedad no metastásica. Grupo clínico 3 (Tumores en sitios desfavorables con tumor macroscópico después de la cirugía)</i>
<i>Riesgo Alto</i>	<i>Grupo clínico 4 (Cualquier sitio con enfermedad metastásica)</i>

Tomada y modificada de Meza JL, Anderson J, Pappo AS, Meyer WH; Children's Oncology Group. Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on intergroup rhabdomyosarcoma studies III and IV: the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2006 Aug 20;24(24):3844-51

Recomendaciones Quimioterapia IRSG

Todos los niños con Rabdomiosarcoma deberán recibir quimioterapia. La intensidad y duración de la quimioterapia dependen del grupo de riesgo asignado.

Los adolescentes presentan menos toxicidad hematológica y más toxicidad del nervio periférico que los pacientes más jóvenes en el tratamiento para el rabdomiosarcoma.¹¹⁰

Como la supervivencia de RMS de bajo riesgo es de aproximadamente el 90%, los estudios actuales en el grupo de oncología infantil (COG) para los pacientes de bajo riesgo incluyen reducción de la dosis de radiación y quimioterapia para minimizar los efectos secundarios a largo plazo, tales como disfunción de la vejiga y la aparición de tumores malignos secundarios. Las especificaciones de las ciclos de quimioterapias exceden el objetivo de este trabajo pero un resumen de las recomendaciones actuales en la (Tabla 8). Se dividen en grupos de bajo, moderado y alto riesgo según la clasificación del IRG V¹⁶ (Ver tabla 6)

TABLA 7 RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO IRS

<i>Riesgo Bajo</i>	<i>VA ó VAC ± RT</i>
<i>Riesgo intermedio</i>	<i>VAC + RT</i> <i>VIE + RT</i>
<i>Riesgo alto</i>	<i>VAC VAI + RT</i>

V:Vincristina , A:Dactinomicina C:Ciclofosfamida , I: Ifosfamida E:Etóposido

RT : Radioterapia.

Tomada, modificada y traducida de Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al.

Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. J Clin Oncol. 2001;19(12):3091-102.¹⁶

RADIOTERAPIA IRS GROUP

Las recomendaciones actuales se resumen en la Tabla 9

TABLA 8 RECOMENDACIONES ACTUALES TRATAMIENTO RT

Grupo		Tratamiento
I	Embrionario	No RT
	Alveolar	36 Gy al sitio comprometido (prequimioterapia)
II	N0 (enfermedad residual microscópica después de la cirugía)	36 Gy al sitio comprometido (prequimioterapia)
	N1 (compromiso de ganglio linfático regional resecado)	41,4 Gy al sitio y los ganglios comprometidos
III	Tumores orbitales y no orbitales	50,4 Gy con reducción a 36 Gy si la respuesta positiva. No reducción para tumores invasivos

Tomada, modificada y traducida de Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al.

Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. J Clin Oncol. 2001;19(12):3091-102.¹⁶

SIOP-MMT

La sociedad internacional de pediatría oncológica (*SIOP*) se sumó a los esfuerzos en el estudio de los RMS. Este grupo colaborativo tenía como objetivo expandir el conocimiento de la enfermedad y más específicamente establecer su tratamiento. Realizó cuatro informes entre 1985 y 2005.¹¹¹⁻¹¹⁴

MMT75. Se publicó en 1985 e incluyó a pacientes con diagnóstico de RMS de todas las localizaciones, excluyendo otros tumores de células mesenquimales. Se incluyeron 81 pacientes y sus objetivos eran mejorar la supervivencia en los RMS en etapa 3, según esta sencilla clasificación aportada por Donaldson et al¹¹⁵ (Tabla 10) evitando, en la medida de lo posible, las complicaciones locales. Todos los pacientes recibieron esquemas de quimioterapia (QMT) inicial con Vincristina, Dactomicina y Ciclofosfamida (VAC) y un segundo ciclo y con Vincristina y Adriamicina (VAd). Luego fueron randomizados a dos brazos de tratamiento: A) otro ciclo de quimioterapia VAC-VA o B)tratamiento local (cirugía o Radioterapia externa). Posteriormente, en caso de resolución total, ningún grupo recibía tratamiento; en caso de resolución parcial recibían QMT de rescate. El tratamiento local se reservó para el grupo A en caso de no haber mejoría tras 2 ciclos de QMT de rescate. El informe preliminar reveló que la sobrevida fue de 40 % a tres años sin diferencia entre los dos brazos, tanto en la supervivencia global como en el control tumoral local, 41 % vs. 43 % a los 2 años, respectivamente. El brazo de sólo QMT tuvo, evidentemente, menos complicaciones locales. Un punto clave fue que la

sobrevida global descrita en este grupo de investigación fue significativamente más baja que del grupo IRS (41% versus 55%).

TABLA 9 CLASIFICACIÓN MMT 75

Estadio	Definición
I	Tumor completamente extirpado con márgenes libres (sin ganglios involucrados)
II	Tumor parcialmente extirpado con enfermedad residual microscópica
III	Cirugía incompleta, biopsia con enfermedad residual macroscópica.

Tomada, modificada y traducida de Flamant F. Primary chemotherapy in the treatment of rhabdomyosarcoma in children : Trial of the international society of pediatric oncology (SLOP) preliminary results. 1985;3:227-236.⁷⁵*

MMT84. El MMT 84 ¹¹² cuyos resultados finales se publicaron en 1998, cambió los esquema de quimioterapia, dado la importantes diferencias en sobrevida que habían obtenido en el MMT75 con respecto al IRS-I. Incluyeron 1186 pacientes que se clasificaron en este segundo ensayo, según el esquema TNM¹¹⁶. (Tabla 11) Aquellos con tumor primario resecado completamente recibieron tres cursos de IVA (Ifosfamida, Vincristina y Actinomicina). Los pacientes con tumor resecado en forma incompleta recibieron seis a diez cursos de IVA de acuerdo con la etapa. Los pacientes que alcanzan la remisión completa con quimioterapia, no recibieron tratamiento local (radioterapia o cirugía). Los pacientes que permanecen en remisión parcial recibieron tratamiento local. Los

resultados fueron muy alentadores y la sobrevida global a 5 años alcanzó el 68 % y los pacientes libres de nuevos eventos el 53 % a 5 años, lo que fue una importante mejoría comparado con el MMT 75.

Previamente, en 1994 Rosseau et al¹¹³, había publicado un informe del MMT84. En dicho trabajo, seleccionó los casos de RMS ocular. Fueron 35 pacientes, 25 tumores orbitarios y 10 con afectación palpebral y, evidentemente, se basó en el esquema de tratamiento descrito del MMT84. (Figura 7). En consonancia con el reporte final que vendrá cuatro años después, los resultados fueron alentadores con 86 % sobrevida a los 4 años y 62 % de pacientes sin eventos significativos. Además se consiguió evitar las complicaciones de las terapias locales en un número considerable de pacientes. Además se estableció, coincidiendo con el grupo IRS, que la localización orbitaria es un sitio de buen pronóstico en el RMS.

TABLA 10 ETAPIFICACIÓN TNM-SIOP PRE Y POSQUIRÚRGICA

Etapa	Localización
1	<i>T1 localizado en región u órgano de origen No sin evidencia de compromiso ganglionar Mo No evidencia de metástasis</i>
2	<i>T2 invadiendo uno o más tejidos continuos No sin evidencia de compromiso ganglionar Mo No evidencia de metástasis)</i>
3	<i>Cualquier T N1 Compromiso ganglionar Mo No evidencia de metástasis)</i>
4	<i>Cualquier T Cualquier N M1 Evidencia de metástasis a distancia</i>

pT1	<i>Tumor localizado en región u órgano de origen; con escisión completa y márgenes histológicamente libres</i>
pT2	<i>Tumor invadiendo uno o más tejidos continuos; con escisión completa y márgenes histológicamente libres</i>
pT3	<i>Tumor resecado incompleto</i>
pT3a	<i>Evidencia microscópica de tumor residual</i>
pT3b	<i>Evidencia macroscópica de tumor residual</i>
pT3b	<i>Efusión maligna adyacente</i>

MMT89. Ya en el año 2005, se realizó el tercer informe del grupo SIOP en MMT89 ⁸⁸ en el cual se etapificó los pacientes según el sistema del *International Society of Pediatric Oncology-Union Internationale Contre le Cancer TNM*. ¹¹⁷ Se enrolaron 503 pacientes y se establecieron 6 esquemas de tratamientos basados en la quimioterapia como primera arma terapéutica y se intensificaron los esquemas, especialmente en los no-respondedores. La supervivencia global y la supervivencia libre de eventos a los cinco años fueron de 71% y 57%, respectivamente. La supervivencia no fue significativamente mejor que la alcanzada en el estudio anterior MMT 84, pero el 49% de los supervivientes se curaron sin terapia local significativa. Los pacientes con enfermedad en etapa III tratados con una QMT de seis drogas obtuvieron mayor supervivencia en comparación con MMT84. Localización primaria, la clasificación T y el subtipo patológico fueron factores predictivos independientes de sobrevida. En conclusión, la supresión selectiva de la terapia local se justifica en algunos pacientes.

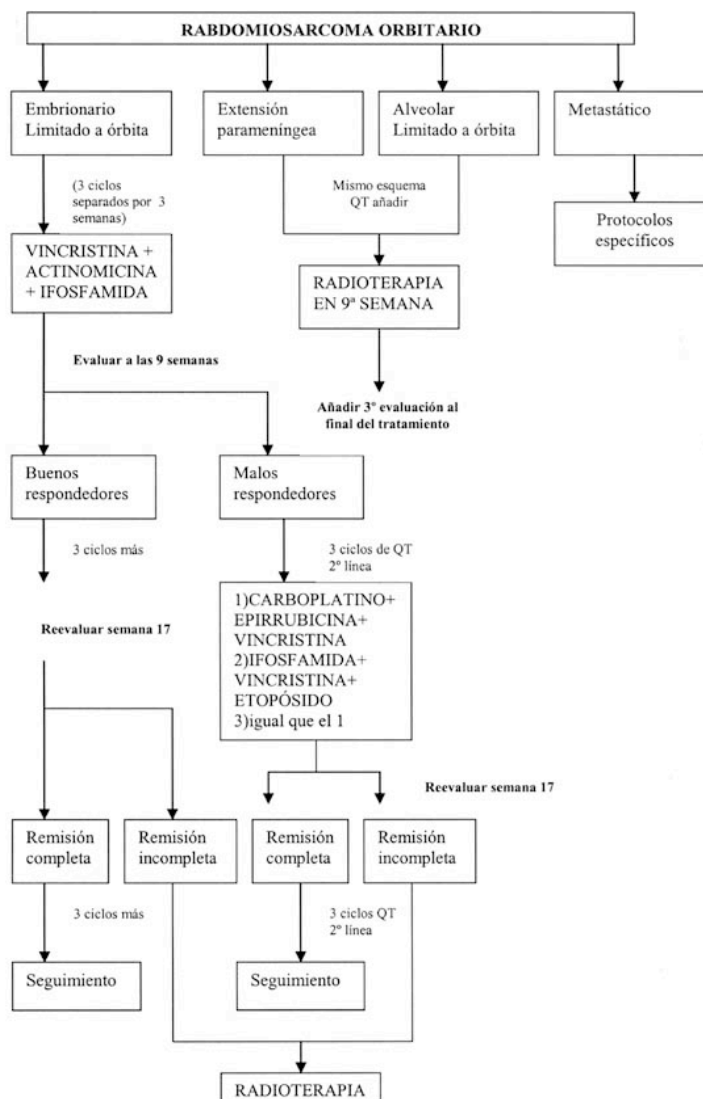


FIGURA 8 ESQUEMA TERAPÉUTICO MMT 84

Tomada, modificada y traducida de *Flamant F, Rodary C, Rey A, et al. Treatment of non-metastatic rhabdomyosarcomas in childhood and adolescence. Results of the second study of the International Society of Paediatric Oncology: MMT84. Eur J Cancer. 1998;34(7):1050-62.*

MMT95¹⁰⁵. Los resultados finales de este estudio fueron publicados el año 2012. Este trabajo tuvo como objetivo demostrar la superioridad que un esquema intensivo de 6 quimioterápicos con respecto al esquema habitual en el RMS de alto riesgo. Se enrolaron 457 pacientes. La sobrevida global fue de 81 % a 3 años. No se mostraron diferencias significativas en cuanto a sobrevida global ni tiempo libre de enfermedad entre los brazos de tratamiento, hubo más efectos secundarios con el esquema intensivo. Sólo se incluyeron 10 pacientes con RMS orbitario.

RMS05. Con el fin de aunar esfuerzos de los distintos grupos europeos : *MMT-SIOP*, el *GWS (The Co-operative Weichteilsarkom Studie)*; el *AIEOP Soft Tissue Sarcoma Committee (AIEOP STSC)* -antiguo *ICG: Italian Cooperative Group for paediatric soft tissue sarcoma-*, en el año 2008 se presentó el protocolo RMS-2005 con el fin de homogeneizar la clasificación y el tratamiento de los grupos europeos con respecto a los rhabdomyosarcoma no metastásicos de bajo riesgo y estudiar el rol y la dosis de Doxirrubicina en los pacientes con RMS no metastásico de alto riesgo. Conocido como protocolo *EpSSG (European Soft. Tissue Sarcoma study group)* y su protocolo RMS2005. Este ensayo aún no publica sus resultados.

Un resumen de las recomendaciones actuales:

Grupo I: La quimioterapia consiste en VA.

Grupos II y III: Quimioterapia VA con Ifosfamida los cuatro primeros cursos; si se alcanza la remisión completa después de tres ciclos de

quimioterapia añadir más ifosfamida, o añadir radioterapia (36 Gy). En caso de remisión incompleta se indica radioterapia (45 Gy)

Grupo IV: Régimen intensivo de quimioterapia (IVA y doxorubicina), seguido de un año de quimioterapia y radioterapia de mantenimiento.

CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LOS GRUPOS COOPERATIVOS DE TRATAMIENTO DEL RMS ORBITARIO.

Ambos grupos obtuvieron resultados similares. El Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group IV obtuvo una supervivencia de más del 86 % a 5 años en general y más de 95 % en pacientes limitados a enfermedad orbitario.

El grupo de la Sociedad Internacional de Oncología ha obtenido resultados algo inferiores en sus estudio MMT89, con una supervivencia global del 71% tras 5 años de seguimiento. En el subgrupo de pacientes con RMS orbitario obtienen 86 % de sobrevida a 5 años

Sin embargo, ambos grupos difieren históricamente de forma significativa en cuanto al estadiaje y en el enfoque de tratamiento.

ESTADIAJE : Ambos protocolos tienen criterios de etapificación diferentes; el SIOP utiliza el sistema *International Society of Pediatric Oncology-Union Internationale Contre le Cancer TNM*, que se basa en parámetros antes de que los pacientes reciban tratamiento. Por el contrario, el grupo IRS utiliza la clasificación posquirúrgica. Sin embargo actualmente han convergido en un estratificación de grupos de riesgo que integra los grupos clínicos clásicos del IRS, así como los ganglios linfáticos comprometidos, el sitio del primario y las presencia de metástasis. (Ver Tabla 6)

Se han realizado intentos en comparar ambas clasificaciones y establecer su grado de correlación.¹¹⁷ En este trabajo se compararon cien historias médicas de pacientes con RMS. Fueron revisadas por especialistas independientes y obtuvieron un coeficiente de relación *kappa* de 0.82 (alto grado de correlación). Sin embargo, en dicho artículo los autores discuten que el sistema TNM-SIOP es más preciso y reproducible que el postquirúrgico del IRS, ya que la cirugía depende del cirujano, institución y concepto del tratamiento por lo que estimulan el uso del sistema TNM. Como es esperable, los autores de este trabajo, pertenecen al grupo SIOP.

TRATAMIENTO: Todo el trabajo del grupo IRS se basa en la premisa que la mayor posibilidad de curar la enfermedad está en el hecho de que la extirpación quirúrgica del tumor debe ser lo más amplia posible en el momento de la cirugía inicial.(Figura 8 y 9) Por el contrario, el SIOP basa su tratamiento en la quimioterapia y le otorga a la cirugía sólo la responsabilidad de obtener una muestra para el diagnóstico histopatológico -no imprescindible- y de esta forma, evitar intervenciones más agresivas que pudieran llevar a la deformación importante y las subsecuentes complicaciones locales.

Se propone quimioterapia inicial en todos los casos, añadiendo radioterapia sólo en aquellos casos de variante alveolar limitado a la órbita, pobre respuesta a la quimioterapia o recidiva.

En el protocolo americano la radioterapia tiene indicación en un mayor número de casos que en el europeo. Sólo se excluyen de radioterapia de primera línea los RMS orbitarios de tipo embrionario grupo I -sin evidencia de enfermedad microscópica posterior a la cirugía-.

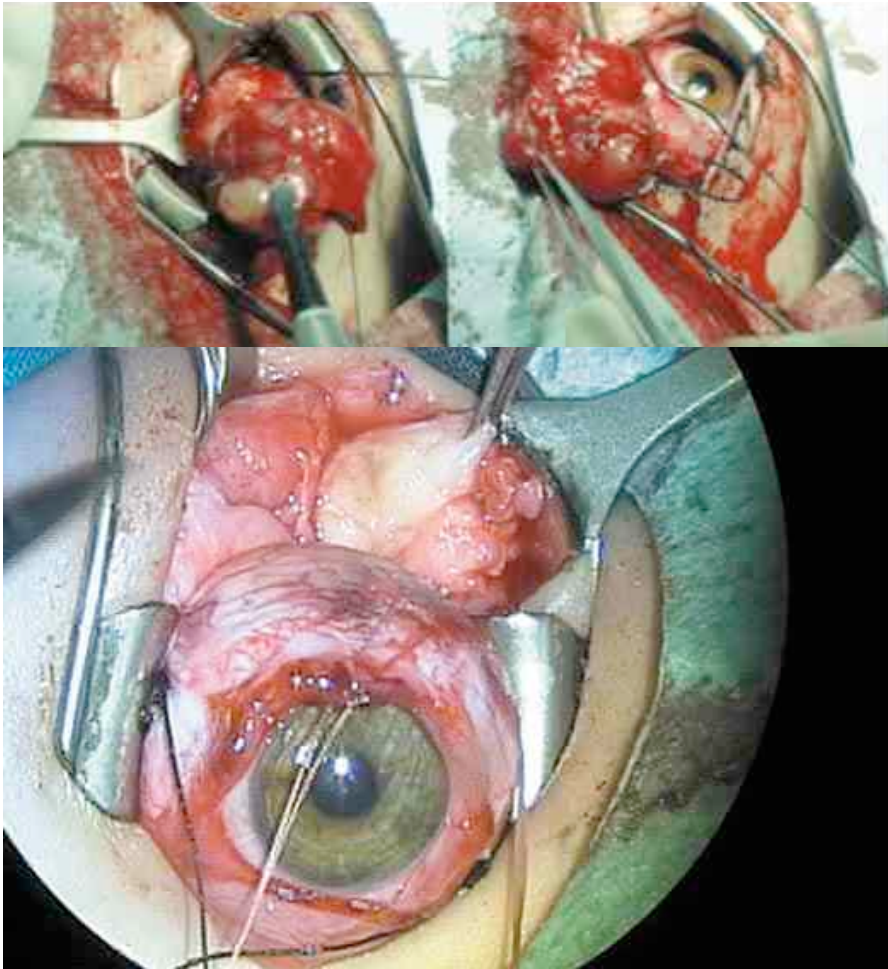


FIGURA 9 RABDOMIOSARCOMA ORBITARIO.

Aspecto intraoperatorio de rabdomiosarcoma orbitario infantil. Nótese el importante componente fibroso de la lesión

Fotos tomadas de *Fonseca, Abelairas, Rodríguez, Peralta, Actualización en Cirugía oftálmica pediátrica, LXXVI Pontencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología (2000)*



FIGURA 10 RABDOMIOSARCOMA ORBITARIO. ASPECTO POSTOPERATORIO.
Paciente 72 horas posterior a Orbitotomía y resección de RMS orbitario izquierdo.

RADIOTERAPIA.

Generalmente se aplican dosis entre 36Gy–50Gy. Los objetivos actuales son disminuir los efectos secundarios a largo plazo sin afectar el control local de la enfermedad. Esto se ha intentado mediante nuevas técnicas, la reducción de la dosis y los distintos fraccionamientos.¹¹⁸

TIPOS DE RADIOTERAPIA.

1) EXTERNA: Basados en un reporte de caso del *Sloan –Kettering Cancer Center* que usó un fraccionamiento intensivo para un caso de RMS avanzado y otros reportes exitosos posteriores¹¹⁹¹²⁰, el IRS IV incorpora este concepto y aleatoriza a los pacientes a recibir dos protocolos de fraccionamiento de dosis de RT¹²¹

-Convencional 50.4 Gy totales en 28 sesiones diarias de 1.8 Gy

-Hiperfraccionada 59.4 Gy totales en 54 sesiones de 1.1 Gy dos veces al día.

II) IMRT (*Intensity-modulated Radiotherapy*): Wolden et al estudió la IMRT. En este protocolo utilizó 1.5 centímetros de margen de seguridad en lugar de los 2 centímetros habituales del grupo IRS. Para esto utilizó el PET/TAC (*Positron emission tomography/TAC*), la RNM y el TAC para la planificación.⁷¹ Consiguió buen control local con mínima dosis de radiación a tejidos sanos.

Hein et al, comparó el uso de IMRT versus la radioterapia conformacional 3D. Concluyó que la dosis de radiación recibido por el cristalino y la glándula lagrimal eran menores para el grupo con IMRT, sin diferencias en la retina y nervio óptico.¹²²

III) BRAQUITERAPIA: Descrita por primera por el grupo americano de Abramson en 1997.¹²³ Seleccionaron tres pacientes sin respuesta a la radioterapia convencional y quimioterapia y les implantaron una placa con semillas de Yodo.¹²⁵ Posteriormente les fue practicada un exenteración orbitaria, presentando buena respuesta con supervivencia libre de enfermedad a los 4 años.

En 2010, un grupo holandés presenta 20 casos tratados entre 1997 y 2010, concluyen que la braquiterapia es una alternativa de tratamiento ajustable a cada caso, con buen control local y pocos efectos secundarios.¹²⁴

En agosto del 2014, un grupo chino presentó 10 pacientes con RMS orbitario primario, todos exitosamente tratados con Iodo¹²⁵ a los 55 meses. Sólo dos pacientes (20%) presentaron efectos secundarios significativos.¹²⁵

IV) IMBT (INTENSITY-MODULATED BRACHITHERAPY): Utilizada por un grupo alemán en 10 niños con RMS orbitarios refractarios a terapia convencional. Cuatro de ellos finalmente fallecieron, los sobrevivientes presentan resultados aceptables en cuanto a funcionalidad y estética. Puede ser una alternativa cuando otras terapias han fallado.¹²⁶

V) TERAPIA HAZ DE PROTONES (THP): La utilización de esta técnica tridimensional en pacientes RMS orbitario fue reportada por primera vez en el año 2000 por un grupo americano. Fueron dos casos exitosamente tratados, con supervivencia libre de enfermedad a los 3 años.¹²⁷ Posteriormente el mismo grupo ha publicado reportes en los cuales la THP ha sido superior a la RT convencional y conformacional en 3D e incluso que la IMRT, en cuanto a la dosis de radiación que reciben los tejidos sanos,¹²⁸ convirtiéndola en una alternativa viable en caso de disponibilidad técnica. El problema de su aplicación en la edad pediátrica es la predisposición de este tratamiento a los tumores secundarios y el retardo del crecimiento.

VI) RADIOCIRUGÍA ESTEREOTÁXICA (RE): Muy utilizada en la Neurocirugía. La RE tiene las ventajas de la precisión mecánica de la estereotaxia, la distribución de una dosis alta y homogénea de radiación dentro de un pequeño volumen de tejido objetivo, y el aclaramiento veloz de los tejidos normales circundantes. En el año 2000, un grupo coreano describió 2 casos de Rabdomiosarcomas orbitarios exitosamente tratados con esta técnica.¹²⁹ Ha demostrado utilidad para múltiples patologías tumorales orbitarias, tanto benignas como malignas.¹³⁰

OTRAS CONSIDERACIONES

Para que el tratamiento de radiación al que se someten los pacientes pediátricos se considere óptimo, es sumamente importante la presencia de un radioncólogo, técnicos en radiación y enfermeras especializadas en el tratamiento de niños. Puede ser necesaria la intervención de un anestesiólogo para sedar e inmovilizar a los pacientes menores. Debe haber disponible una planificación computarizada del tratamiento con un sistema tridimensional. Las técnicas de administración de radiación tumor-específicas, que disminuyan el daño al tejido normal resultan apropiadas. Dentro de éstas se incluyen, las ya descritas: radioterapia conformacional, radioterapia de intensidad modulada (RTIM), terapia con haz de protón o braquiterapia.^{131,132,124}

El volumen se deberá determinar según el grado tumoral en el momento del diagnóstico, antes de la resección quirúrgica y de la quimioterapia. Generalmente, se usa un margen de 2 cm, incluyendo los ganglios linfáticos regionales clínicamente afectados.⁷¹

Los niños muy pequeños (edad ≤ 36 meses) diagnosticados con rhabdomioma presentan un desafío terapéutico por la elevada morbilidad relacionada con el tratamiento,¹⁰⁹ sin embargo para los lactantes incapaces de someterse a resección quirúrgica, las dosis más altas de RT siguen siendo de elección.¹³³

En los pacientes con tumores orbitarios, es especialmente importante limitar todo lo posible, la dosis de RT al cristalino y la córnea.

TERAPIAS ALTERNATIVAS

En un número limitado de pacientes con rabdomiosarcoma, se evaluó la quimioterapia de dosis altas con rescate de células madre autólogas y alogénicas.^{134,135} El uso de esta modalidad no pudo mejorar los resultados de pacientes de rabdomiosarcoma recién diagnosticado o recidivante.

SEGUIMIENTO

El seguimiento de los pacientes con RMS orbitario, al igual que el tratamiento deber ser multidisciplinario. Aquí, los oftalmólogos tienen un rol fundamental. Durante el primer año de tratamiento el paciente debe ser seguido frecuentemente, dependiendo de la evolución. La exploración de la agudeza visual, la presencia de diplopía y la alteración de los movimientos extraoculares debe ser buscada. La biomicroscopía debe descartar síndrome de ojo seco, queratopatía radioactiva, cataratas o la presencia de retinopatía por radiación. El diagnóstico oportuno es clave para el manejo adecuado de estas complicaciones. La posibilidad de una biopsia postratamiento inicial así como la detección de tumores secundarios es también materia de los oftalmólogos.¹³⁶

Una vez acabado el primer año de tratamiento el paciente debe ser explorado cada 4-6 meses, dependiendo de su evolución.

Pronóstico

En 1976, la mortalidad del RMS orbitario llegaba al 70 % a 3 años. Como ya hemos mencionado previamente, el pronóstico de esta enfermedad ha mejorado sustancialmente, y en la actualidad su supervivencia alcanza el 95 % a 5 años.

Existen varias razones para explicar porque el RMS orbitarios considerado un sitio de buen pronóstico. En primer lugar, el subtipo más frecuentes es el embrionario que es, en general, el de mejor pronóstico. Paciente con subtipo embrionario alcanzan el 95 % de supervivencia a la 5 años, por el contrario los con subtipo alveolar alcanzan sólo el 74 %.¹³⁷

Otra razón probable es el hecho de que el RMS orbitario presenta síntomas precoces, lo que permite un diagnóstico temprano.¹³⁸⁻¹⁴⁰

Por último, la orbita no posee vasos linfáticos por lo tanto, su diseminación por esta vía es inhabitual, a diferencia de otras localizaciones.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El rabdomiosarcoma orbitario es una enfermedad infrecuente y grave. Es además, un buen ejemplo de cómo los estudios cooperativos y multicéntricos son necesarios para mejorar el conocimiento en enfermedades poco comunes y, de que forma, estas iniciativas resultan finalmente en un significativo avance en el pronóstico de los pacientes afectados de esta enfermedad.

Por otra parte, su caso es particular, porque dos grandes ensayos clínicos de décadas de duración se realizaron en paralelo y obtuvieron resultados similares.

La presencia de pacientes locales en estos estudios es menor. En los estudios MMT 89 y MMT 95 participó el *Hospital Vall d'Hebron* de Barcelona como centro investigador. El MMT 95 incluyó pacientes de 12 centros españoles, incluyendo los madrileños: *Hospital del Niño Jesús*, *Hospital La Zarzuela*, *Hospital 12 de Octubre* y el *Hospital Universitario La Paz*. Actualmente, la única publicación de series de casos en España de RMS orbitario es la publicada el año 2005 por este nuestro grupo.¹⁴¹ La evidencia disponible en la actualidad de la realidad de nuestros pacientes con esta enfermedad es limitada. En síntesis, la mayoría de la experiencia viene fundamentalmente de estudios extranjeros que no representan las condiciones demográficas de nuestro ambiente.

En el servicio de Oftalmología y Oncología infantil del Hospital Universitario La Paz se han tratado durante décadas pacientes pediátricos con

Rabdomiosarcomas orbitarios. Para ello se han seguido los protocolos del SIOP-MMT.

Es por ello, una gran oportunidad de valorar las características propias de nuestra población, así como la evolución de los resultados a través del tiempo, con el fin de otorgarles a nuestros compañeros más y mejores herramientas para diagnosticar y tratar nuestros pacientes.

HIPÓTESIS

Los resultados de supervivencia de los pacientes tratados en el HULP son similares a los de las series descritas en la literatura.

OBJETIVOS

- a. Describir las características de nuestros pacientes:
 - Demografía.
 - Formas de presentaciones.
- b. Analizar la supervivencia de los pacientes tratados en este centro.
- c. Analizar los resultados anatómicos del tumor.
- d. Analizar los resultados funcionales del RMS orbitario.
- e. Establecer los factores asociados a pronóstico favorable y adverso.
- f. Describir la experiencia del tratamiento de RMS en el HULP.

MATERIALES Y MÉTODOS

PACIENTES

Todos los pacientes con diagnóstico de Rabdomiosarcoma orbitario tratados por el servicio de Oncología, Cirugía Máxilofacial y Oftalmología infantil del Hospital Universitario La Paz desde el año 1982 hasta 2015, siguiendo diversos protocolos según la época: MMT 75, MMT 84, MMT 89, MMT 95.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo. Se analiza la información obtenida de las historias clínicas de los pacientes obtenidas del archivo del Hospital infantil, así como de los registros informáticos y digitales del servicio de radiología del Hospital infantil. Se revisaron:

- Las variables demográficas : edad, sexo, raza,
- Las variables clínicas
 - i)Forma de presentación: signos clínicos, lateralidad, tiempo de evolución de síntomas, diagnóstico de referencia, tratamientos previo.
 - ii)Exploración inicial : Agudeza visual, signos clínicos: proptosis, desplazamiento globo ocular, ptosis palpebral, edema palpebral, masa visible, ojo rojo y alteraciones funduscópicas.

- Imágenes: Características del tumor, tipo de señal y comportamiento a la inyección de contraste en la Tomografía axial computada y la Resonancia nuclear magnética.
- Histopatología: Subtipo histopatológico y análisis inmunohistoquímico.
- Esquemas de tratamiento: Tipo de cirugías, esquemas quimioterápicos y radioterapia.
- Resultados oculares:
 - i) Funcionales: Agudeza visual.
 - ii) Estructurales: Recidivas locales, complicaciones orbitarias, de superficie ocular e intraoculares .
- Resultados sistémicos:
 - i) Control tumoral.
 - ii) Metástasis a distancia.
 - iii) Supervivencia global.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS 9.0 (SPSS Inc. Chicago, IL. USA).

La asociación entre datos cualitativos se realizó mediante el test de la Chi-cuadrado. El cálculo de la significancia estadística en las tablas de Contingencia se utilizó el test exacto de Fisher. El tiempo libre de enfermedad se estudió mediante el método de Kaplan-Meyer

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS GENERALES

TAMAÑO

Son 14 pacientes pediátricos tratados íntegramente por los servicios de Oftalmología infantil, Hemato-oncología infantil y Cirugía Maxilofacial infantil del HULP. Se incluyeron niños provenientes de la Comunidad de Madrid, y de las comunidades autónomas de Castilla La Mancha, Castilla y León y Extremadura.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

SEXO

La muestra total comprendía 4 mujeres (29%) y 10 hombres (71%) (Figura 11).

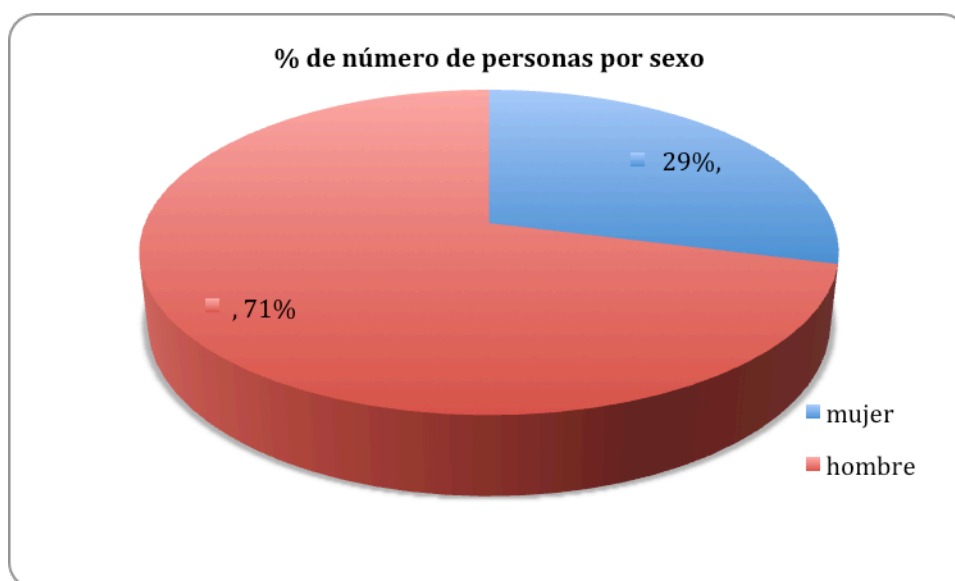


FIGURA 11 PORCENTAJES POR SEXO

EDAD

La edad promedio al diagnóstico fue de 8 años. Con un mínimo de 3 meses y un máximo de 15 años y 6 meses. (Figura 12)

Sólo 3 pacientes de fueron mayores de 10 años (21%).

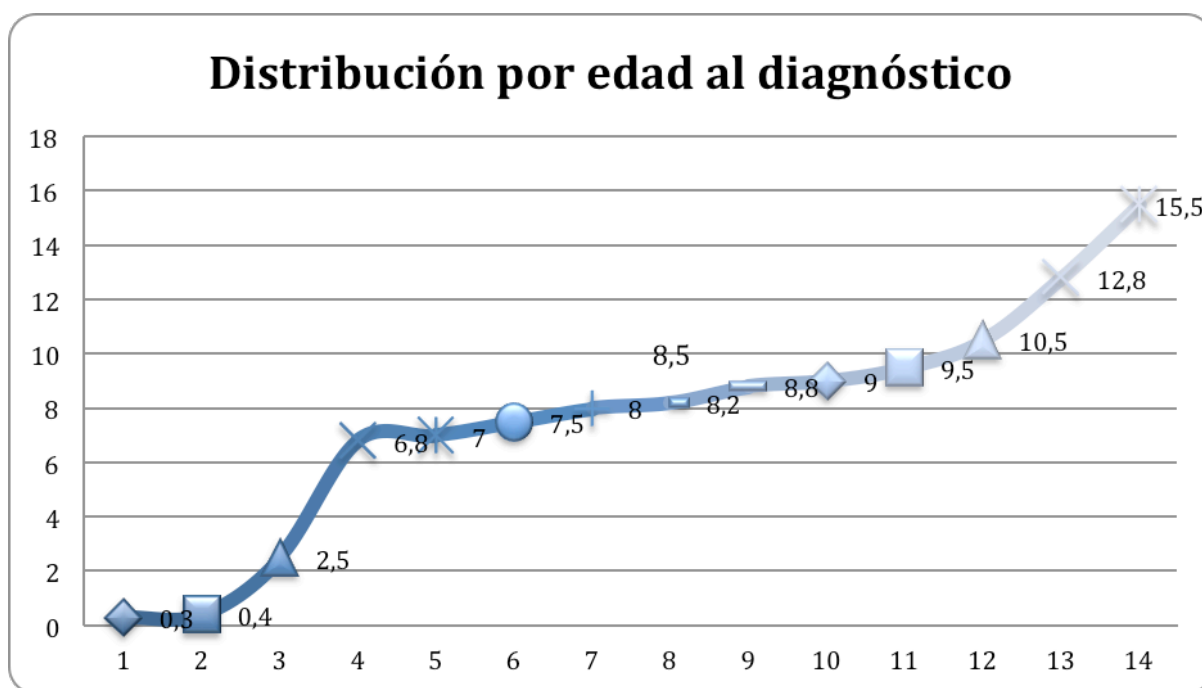


FIGURA 12 PACIENTES POR EDAD AL DIAGNÓSTICO

RAZA

Todos los pacientes fueron caucásicos.

TIEMPO DE SEGUIMIENTO

El tiempo de seguimiento medio fue de 183 meses (15 años y 3 meses con desviación típica de 84. El rango de tiempo de seguimiento comprende desde los 40 meses (3 años y 4 meses) a los 298 meses (24 años y 10 meses). (Figura 13)

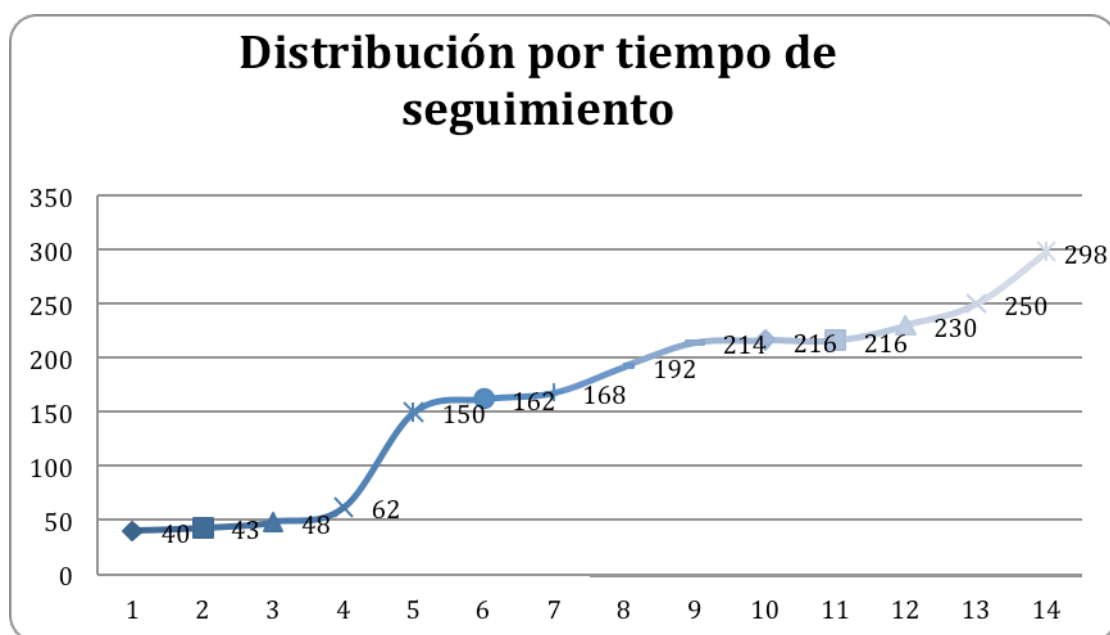


FIGURA 13 PACIENTES POR TIEMPO DE SEGUIMIENTO

PRESENTACIÓN CLÍNICA

LATERALIDAD

De los 14 ojos, 5 corresponden a ojos derechos y 9 a ojos izquierdos. (Figura 14).

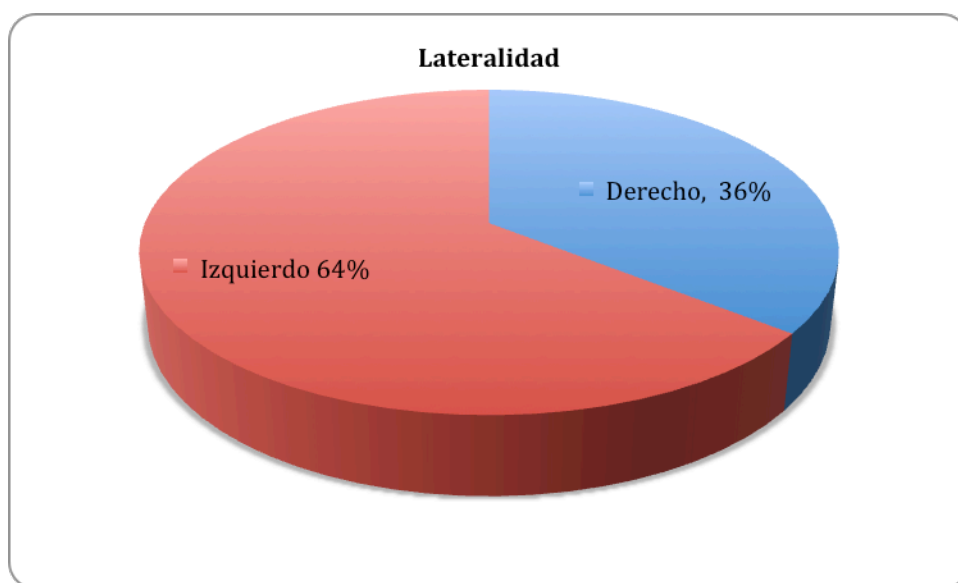


FIGURA 14 LATERALIDAD

PRESENTACIÓN INICIAL

Diez de los 14 pacientes (72%) manifestaron proptosis como signo inicial de presentación de la enfermedad. Cuatro de ellos asociado a alteración de los movimientos extraoculares. (Tabla 11) (Figura 15)

TABLA 11 PRESENTACIÓN INICIAL

Signo inicial	Número (%)
Proptosis	10(72)
Alteración de los movimientos extraoculares	4(29)
Masa visible	3(21)
Edema palpebral	1(7)

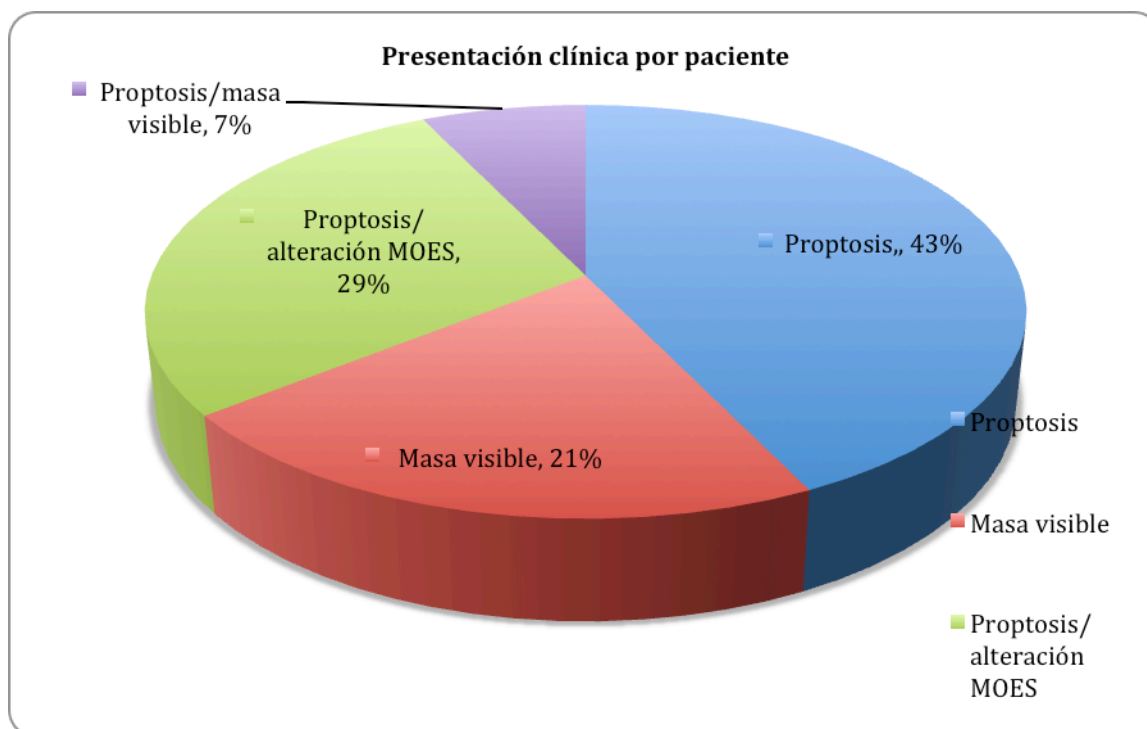


FIGURA 15 PRESENTACIÓN CLÍNICA POR PACIENTE

TIEMPO DE EVOLUCIÓN DESDE SÍNTOMA INICIAL A LA CONSULTA

El tiempo medio desde el comienzo de los signos y síntomas hasta la primera consulta fue de 2 semanas y media. La consulta más precoz fue de sólo 1 semana, la más tardía fue de 6 semanas . (Figura 16)

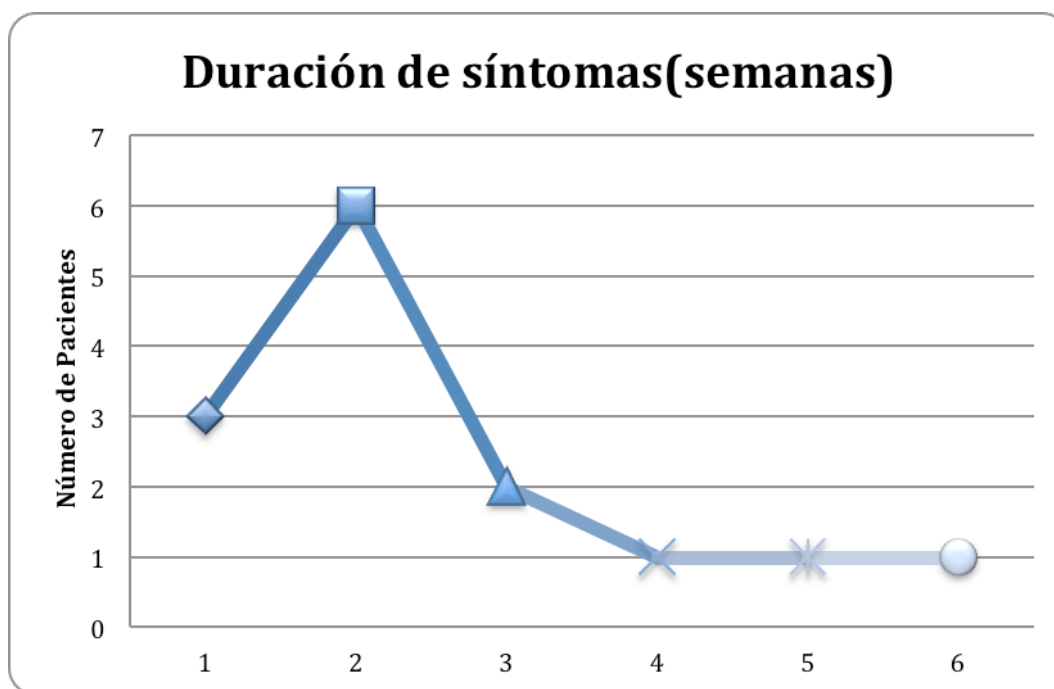


FIGURA 16 DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS

DIAGNÓSTICO DE REFERENCIA

Los diagnóstico referidos a nuestro hospital, ya sea desde un servicio de oftalmología pediátrica, pediatras generales o consulta directa al servicio de urgencia de nuestro centro se detallan en la (Figura 17)

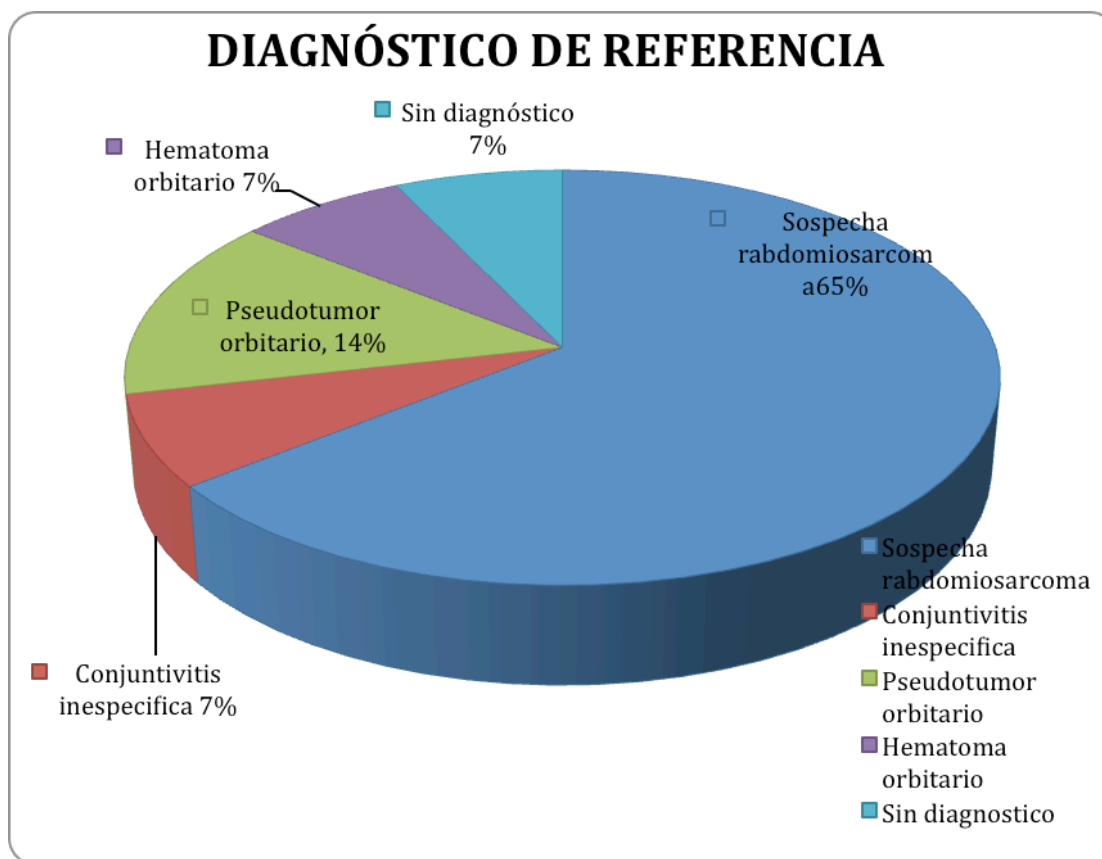


FIGURA 17 DIAGNÓSTICO DE REFERENCIA

AGUDEZA VISUAL OJO AFECTO

De 14 pacientes, 4 de ellos no colaboraron para la medición fiable de AV, ya sea por su edad o por el relativo mal estado general (Figura 18).

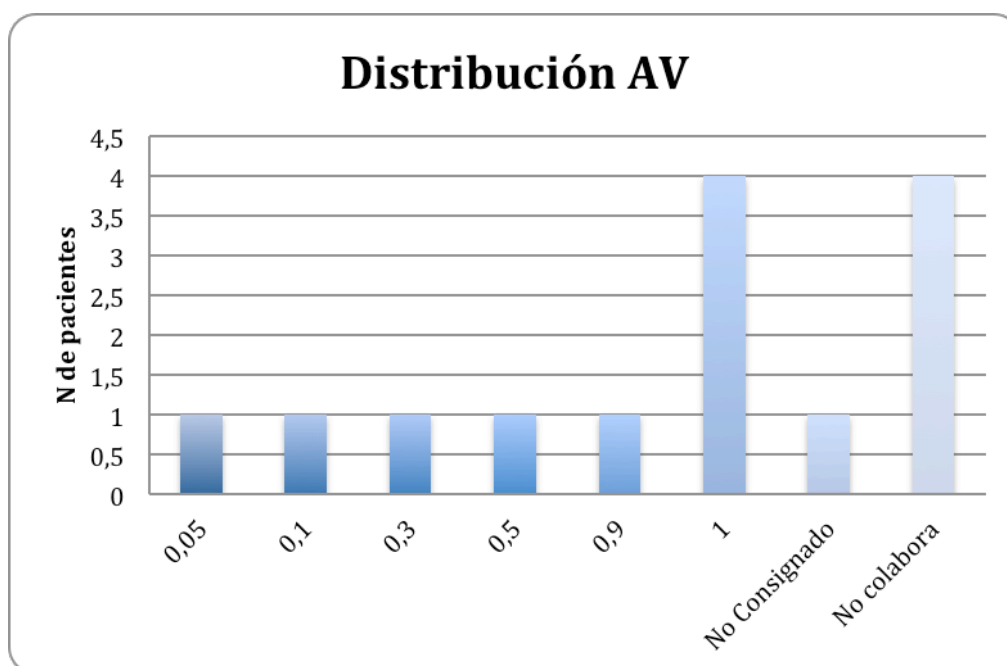


FIGURA 18 AGUDEZA VISUAL

CUADRANTE LOCALIZACIÓN

El cuadrante más frecuente de la localización del tumor fue el superonasal con 5 casos (36%). El detalle en el gráfico (Figura 19)

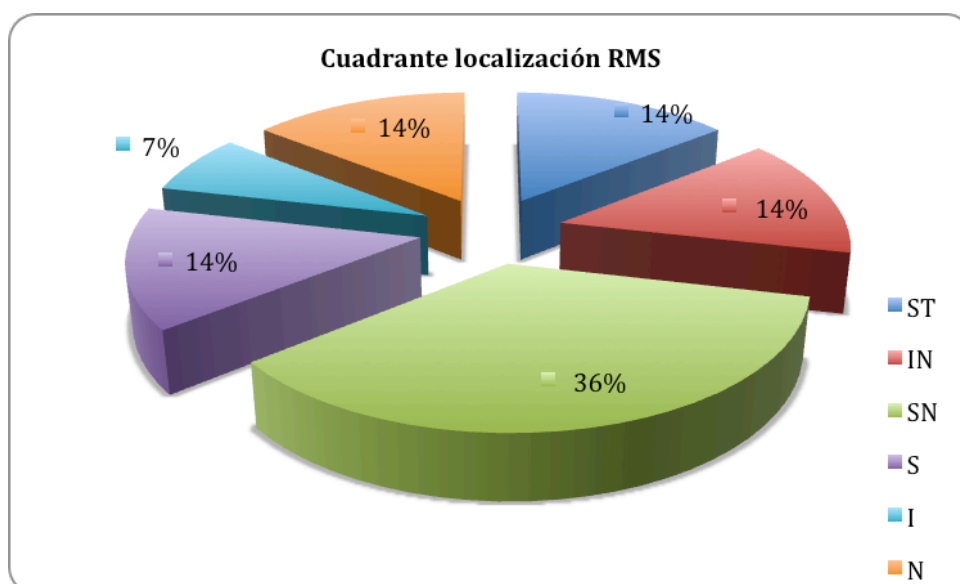


FIGURA 19 CUADRANTE LOCALIZACIÓN RMS

PROPTOSIS

A la exploración clínica inicial por parte de los oftalmólogos de nuestro servicio 13 de 14 pacientes (93%) presentaban proptosis unilateral significativa.

DESPLAZAMIENTO DEL GLOBO

Al exploración clínica inicial por parte de los oftalmólogos de nuestro servicio 11 de 14 pacientes (78%) presentaban desplazamiento del globo ocular clínicamente evidente.

CUADRANTE DESPLAZAMIENTO

De 11 pacientes con desplazamiento del globo ocular significativo, los cuadrantes más frecuentes de desplazamiento al momento del diagnóstico fueron: Inferotemporal con 5 pacientes (46%), seguido del cuadrante superior (18%). Los cuadrantes inferonasal y superonasal no fueron descritos como localización de desplazamiento. (Figura 20)

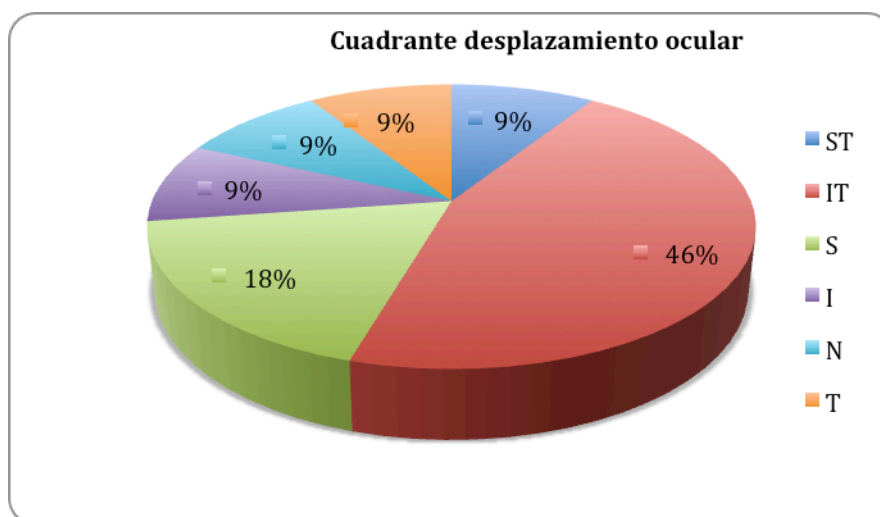


FIGURA 20 CUADRANTE DESPLAZAMIENTO RMS

ALTERACIÓN MOVIMIENTOS EXTRAOCULARES

Once de 14 pacientes presentó alguna alteración de los movimientos extraoculares en la primera exploración. (Figura 21)

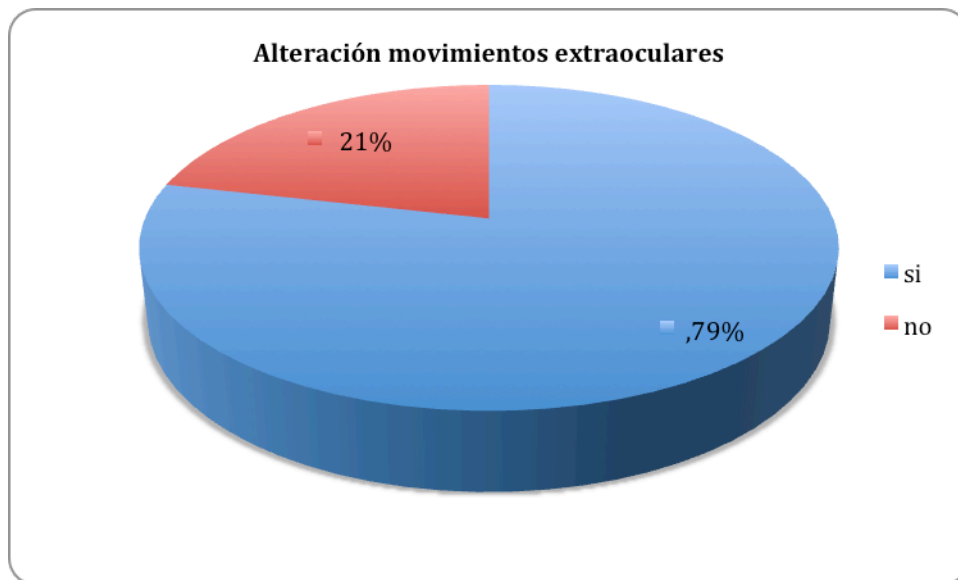


FIGURA 21 ALTERACIÓN MOVIMIENTOS EXTRAOCULARES

EDEMA PALPEBRAL

Cinco de 14 pacientes (36%) presentaron edema palpebral en la primera exploración. (Tabla 12)

TABLA 12 EDEMA PALPEBRAL

	Número(%)	Ubicación	Numero(%)
Afectado	5/14(36)	Superior	4(80)
		Inferior	1(20)
No afectado	9/14 (64)	-	

Ojo Rojo

Del total de pacientes 7 se presentaron con ojo rojo en la primera consulta (50 %). (Tabla 13)

TABLA 13 DIAGNÓSTICO DE OJO ROJO

		ERITEMA CONJUNTIVAL	DILATACION VASOS EPISCLERALES
PRESENTE	AL	4(29%)	3(21)
DIAGNÓSTICO			
AUSENTE	AL	10(71%)	11(79)
DIAGNÓSTICO			

ALTERACIONES FUNDOSCÓPICAS

De 14 pacientes, sólo 4 tenían alteraciones fundoscópicas descritas en las historias clínicas. (Tabla 14)

TABLA 14 ALTERACIONES FUNDOSCÓPICAS

Alteración fundoscópica	Número(%)
Dilatación venosa retiniana	3 (21)
Desprendimiento retina	0
Pliegues coroideos	1 (7)
Edema de papila	1 (7)

UBICACIÓN

Todos los RMS orbitarios tuvieron localización orbitaria. Todos ellos fueron extraconales.

INVASIÓN

Al momento del diagnóstico, 2 casos (14%) tenían invasión a estructuras vecinas. Un caso de invasión seno maxilar y bóveda craneal y otro caso de invasión seno maxilar, etmoidal y bóveda craneal.

TÉCNICAS DE IMAGEN

TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC)

Del total de casos, al momento de la revisión sólo 11 tenían TAC orbitarios disponibles. En todos los casos se apreció una masa extraconal con captación homogénea del contraste intravenoso (Figura 22). En 2 casos se evidenció importante erosión ósea e invasión de los tejidos adyacentes.

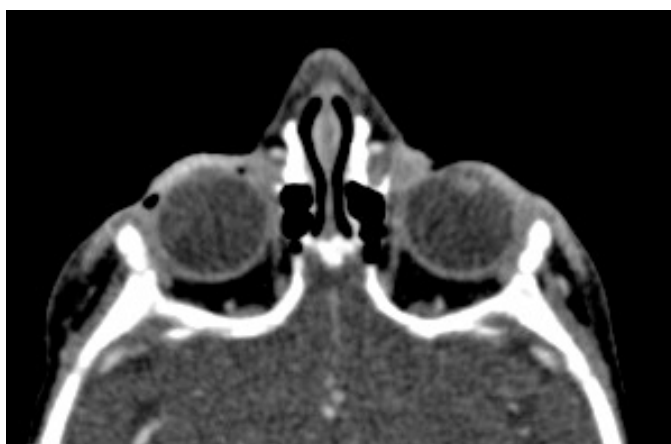


FIGURA 22 TAC ORBITARIO.

Se aprecia masa orbitaria y palpebral izquierda en región medial en relación al músculo recto medio y el conducto nasolagrimal ipsilateral.

RESONANCIA NUCLEAR MAGNÉTICA (RNM)

De los 14 casos, sólo en 7 pudimos obtener la RNM orbitaria. En T1 evidenció patrones de señal intermedia y baja. En T2 presentaron señal intermedia y alta. El contraste con Gadolinio en T2 presentó captación de moderada a intensa predominantemente homogénea en la mayoría de los casos. (Tabla 15). (Figura 23 y 24).

TABLA 15 RESUMEN CARACTERÍSTICAS RNM RMS ORBITARIO

	1	2	3	4	5	6	7
T1	Baja	Inter	Baja	Baja	Baja	[^] Inter	Inter
T2	Alta	Alta	[^] Inter	[^] Inter	Alta	[^] Inter	Alta
C/ G	^ç Inten/ *Homo	^ç Inten/ *Homo	+Moder/ **Hetero	^ç Inten/ *Homo	+Moder/ *Homo	^ç Inten/ *Homo	Intensa /Hetero

[^]Inter : Intermedia, ^çInten : Intensa, +Moder: Moderada, *Homo : Predominantemente homogénea, **Hetero : Predominantemente heterogénea

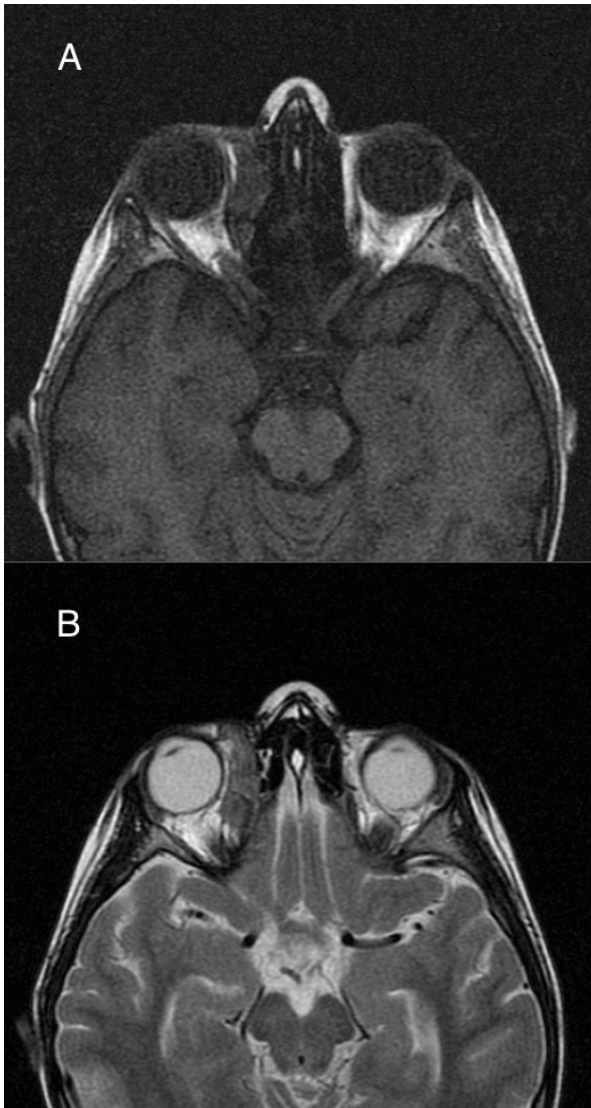


FIGURA 23 RNM RMS ORBITARIO.

A. Lesión orbitaria derecha de localización extraconal medial con una morfología fusiforme La lesión muestra una intensidad de señal intermedia tanto en secuencia T1, como en T2 basal (B) Rbdomiosarcoma extraconal orbitario derecho con probable infiltración del plano cutáneo y dudosa extensión a celdas etmoidales.

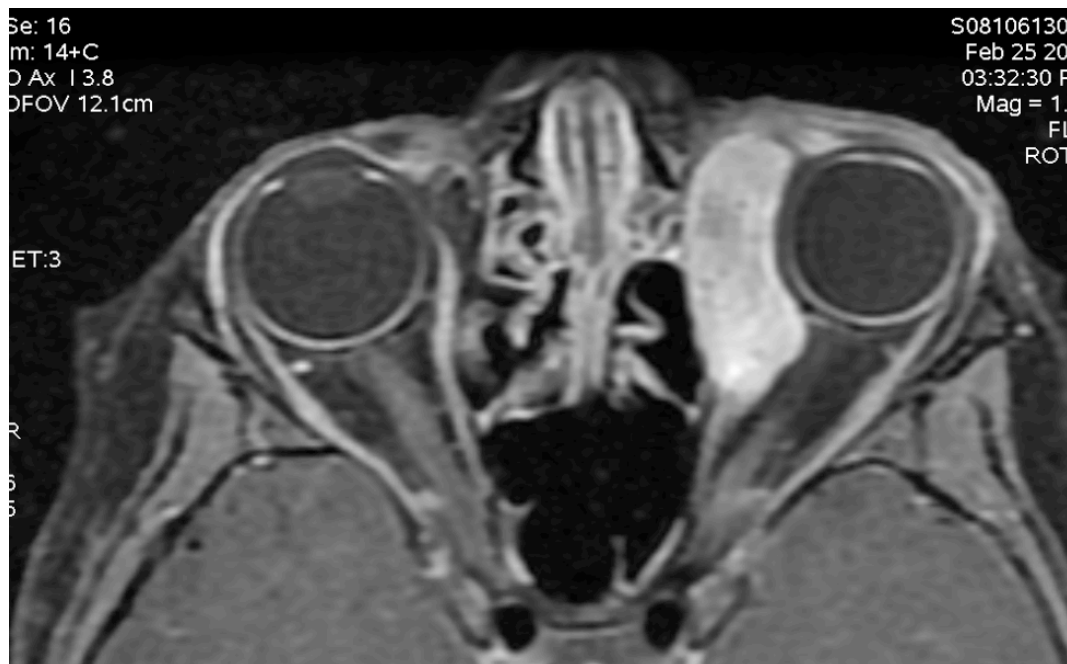


FIGURA 24 RNM RMS ORBITARIO.

RNM T1. Lesión orbitaria derecha de localización extraconal izquierda de morfología fusiforme, en el suelo orbitario. La lesión muestra señal intermedia ,moderadamente homogénea, está bien circunscrita y no infiltra hueso.

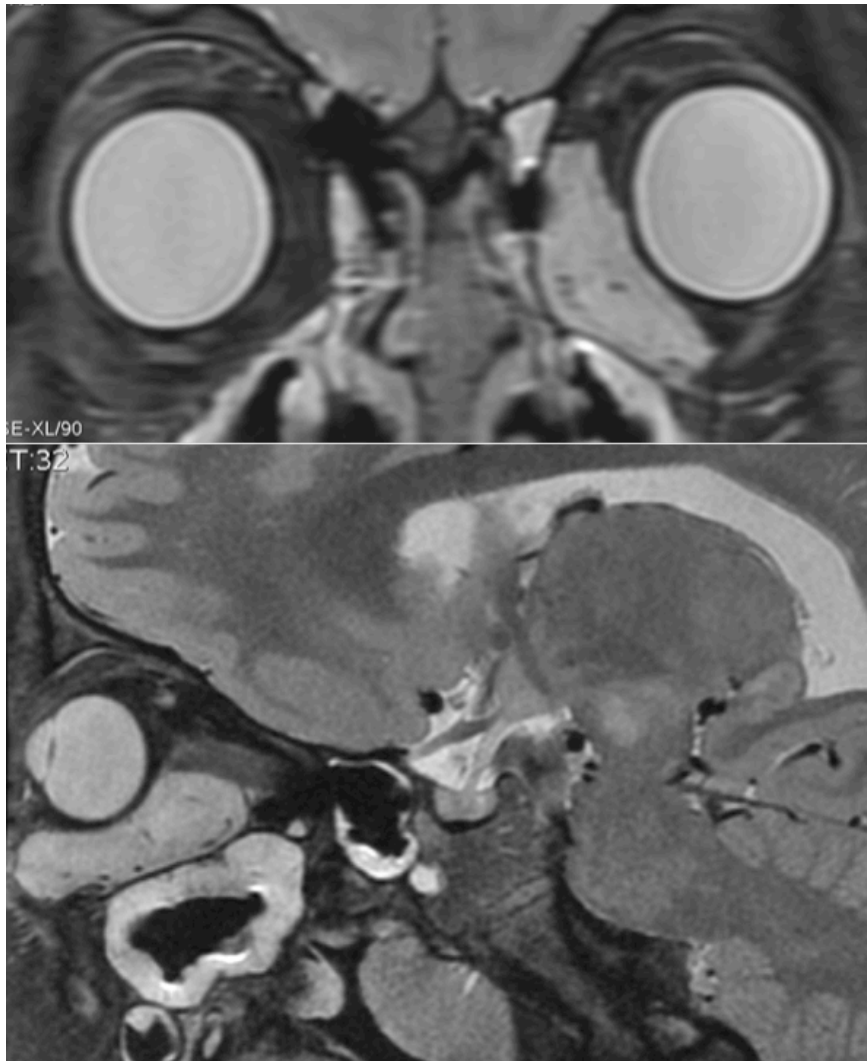


FIGURA 25 RNM RMS ORBITARIO.

A) RNM T2 tumor, corte coronal muestra tumor homogéneo en la región inferomedial, con señal hiperintensa en relación al músculo normal. No infiltra celdas etmoidales. B)Corte sagital muestra el mismo tumor fusiforme, homogéneo, en la órbita inferior.

ANÁLISIS HISTOLÓGICO

TIPO HISTOLÓGICO

Todos los tumores fueron tipo embrionario.

MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS

Ocho de 14 pacientes (57%) tienen reacción positiva para algún marcador tumoral. (Figura 26)

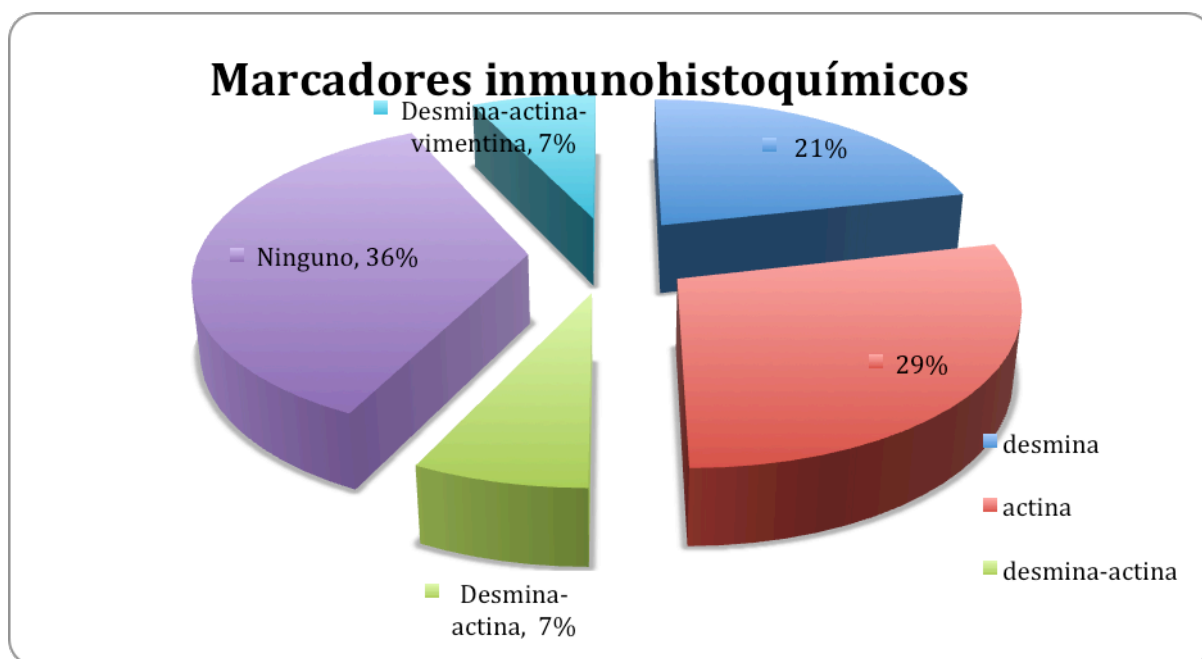


FIGURA 26 MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS

GRUPO IRS

Clasificamos nuestros pacientes según IRS (postquirúrgica). El grupo III abarca la gran mayoría con 11 pacientes (79 %). (Figura 27)

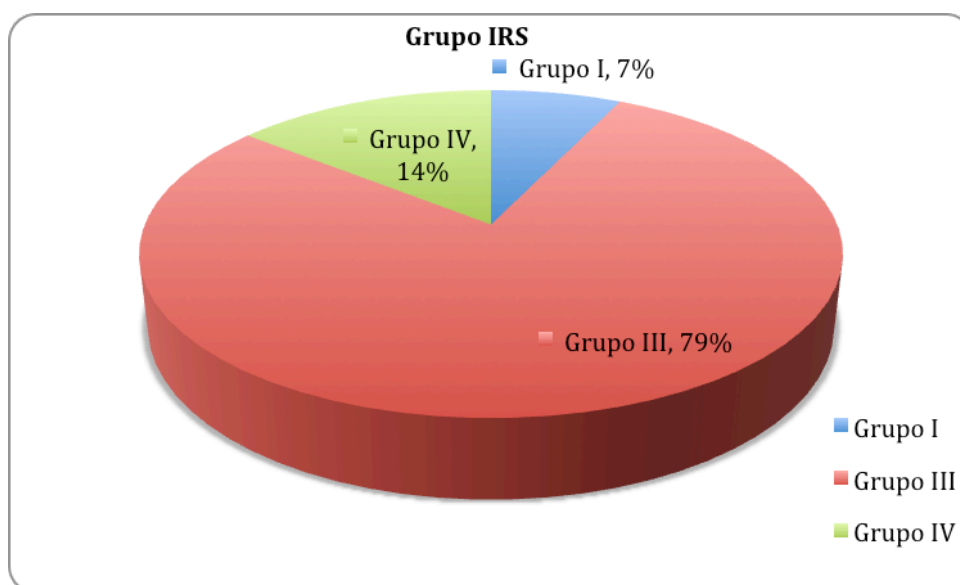


FIGURA 27 DISTRIBUCIÓN GRUPO IRS

ESQUEMAS TRATAMIENTO

Todos nuestros pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente para la obtención de biopsia excisional y/o incisional antes de iniciar el tratamiento. Todos recibieron quimioterapia según el protocolo y recomendaciones del momento MMT75 al MMT95. Doce de 14 pacientes (86%) recibieron además radioterapia dentro de su esquema. Sólo 2 (14%) casos no recibieron radioterapia. (Figura 28)

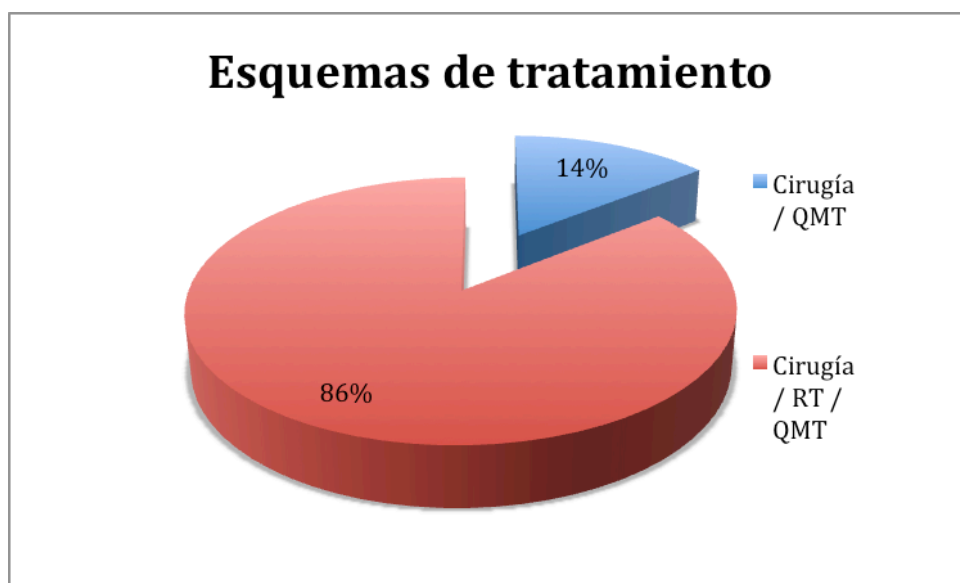


FIGURA 28 ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

CIRUGÍAS A LOS NO-RESPONDEDORES Y ENFERMEDAD RECURRENTE.

La exenteración orbitaria se realizó en 4 (28%) casos, un caso (7%) debido a la recaída de la enfermedad, dos casos (14%) debido a la pobre respuesta al tratamiento y otro (7%) debido a la preferencia de los padres. Por otra parte, se realizaron tumorectomías secundarias en cuatro casos (40%) con el fin de confirmar la recurrencia de la enfermedad y/o completar la extirpación del tumor.

Solo un paciente recibió Radiocirugía. Se trató inicialmente con quimioterapia Protocolo MMT95. Dos años después se objetivó recidiva tumoral iniciando quimioterapia de rescate. En este momento, se decidió complementar el tratamiento con esta técnica. Se administraron 810 GY a la línea de isodosis del 90%, mediante guía estereotáxica y control con TAC.

RESULTADOS ESTRUCTURALES

COMPLICACIONES ORBITARIAS

De nuestros pacientes 12/14 (86%) presentaron complicaciones orbitarias significativas. (Tabla 16 y Figura 29)

TABLA 16 COMPLICACIONES ORBITARIAS

Complicación orbitaria	Número (%)
Alteración motilidad ocular *	10(70)
Ptosis palpebral*	7(50)
Hipoplasia orbitaria	4(29)
Ninguna	2(14)

* De 12 pacientes totales, excluidos los exenterados precozmente.

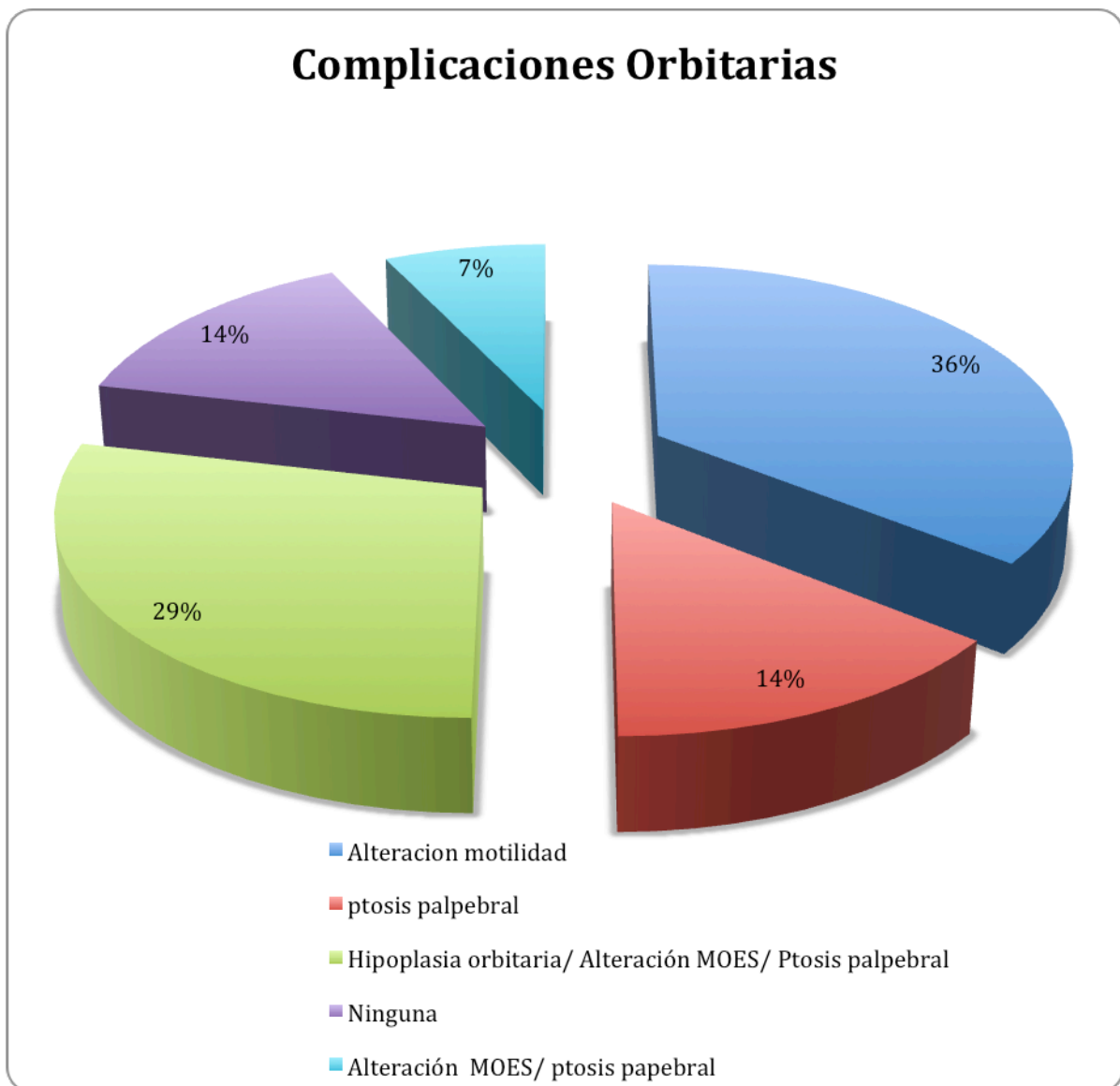


FIGURA 29 COMPLICACIONES ORBITARIAS

COMPLICACIONES DE LA SUPERFICIE OCULAR

Siete de nuestros pacientes (42%) tuvieron complicaciones superficie ocular.

TABLA 17 COMPLICACIONES SUPERFICIE OCULAR

Complicación	Número (%)
Síndrome ojo seco aislado *	2 (16)
Queratitis radioactiva *	4 (32)
Neovascularización corneal*	1 (8)
Ninguna	6 (48)

* De 12 pacientes totales, excluidos los exenterados precozmente.

COMPLICACIONES INTRAOCULARES

Ocho de 12 pacientes (64%) –dos fueron exenterados precozmente– presentaron una o más complicaciones intraoculares dentro de su evolución. (Figuras 30 y Tabla 19)

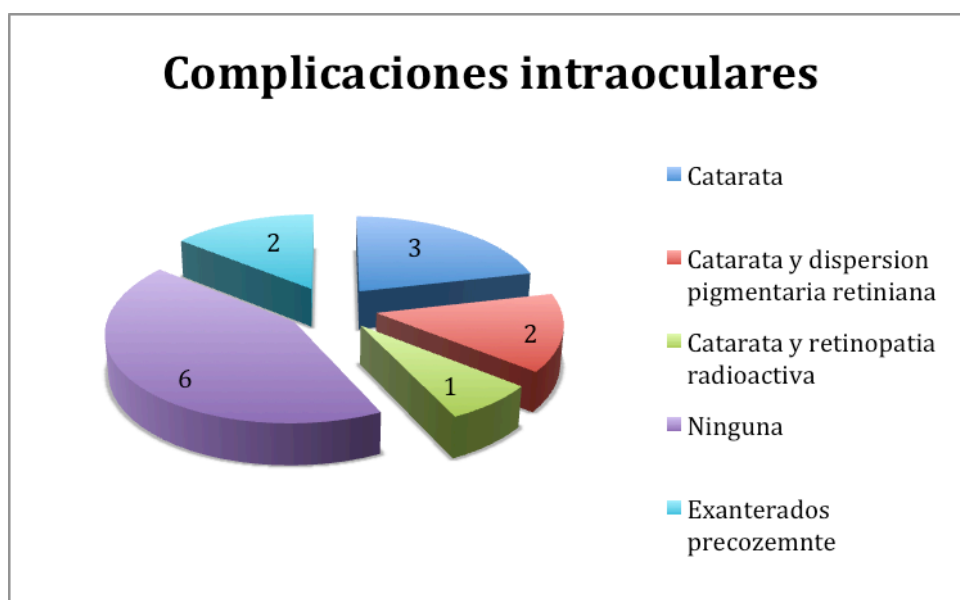


FIGURA 30 COMPLICACIONES INTRAOCULARES

TABLA 18 COMPLICACIONES INTRAOCULARES

Complicación intraoculares	Número (%)
Cataratas	6 (50)
Dispersión pigmentaria retiniana	2 (16)
Retinopatía radioactiva	1 (8)
Exenterados precozmente	2(16)
Ninguna	6(50)



FIGURA 31 RETINOPATÍA RADIOACTIVA.

Exudados maculares, fibrosis y atrofia retiniana en ojo derecho secundaria a radiación.

TABLA 19 RESUMEN COMPLICACIONES

Complicación orbitaria	Número (%)
Alteración motilidad ocular	10(70)
Ptosis palpebral	7(50)
Hipoplasia orbitaria	4(29)
Ninguna	2(16)
Complicación superficie ocular	Número (%)
Síndrome ojo seco aislado	2 (16)
Queratitis radioactiva	4(33)
Neovascularización corneal	1 (8)
Ninguna	6 (50)
Complicación intraoculares	Número (%)
Catarata	6 (50)
Dispersión pigmentaria retiniana	2 (16)
Retinopatía radioactiva	1 (8)
Exenterados precozmente	2(16)
Ninguna	6(50)

EXENTERACIÓN ORBITARIA.

Cuatro pacientes (28%), recibieron exenteraciones orbitarias como parte de su tratamiento. Dos casos (14%), por la pobre respuesta después de la RT; un caso (7%) por una agresiva recaída después de la QMT y otro paciente (7%) sin evidencia demostrada de recaída tras la radioterapia.

RESULTADOS FUNCIONALES*AGUDEZA VISUAL FINAL*

Cuatro pacientes fueron exenterados. Al hacer esta revisión se pudo cuantificar la agudeza visual 9 de los 10 pacientes restantes. (Tabla 20)

TABLA 20 AGUDEZA VISUAL

Agudeza visual (AV) ojo afectado	Número (%)
Buena AV (> 0.5),	6 (67)
Intermedia (entre 0.1 -0.5)	2(22)
Baja AV (< 0.1)	1(11)

RESULTADOS SISTÉMICOS

PRESENCIA DE METÁSTASIS

Dos (14%) de los 14 pacientes tuvieron metástasis dentro del transcurso de la enfermedad.

CONTROL TUMORAL

De 14 pacientes, sólo 5 (35%) recurrieron, es decir, sufrieron la reaparición de la enfermedad tras haber conseguido la remisión. Cuatro (28%) pacientes fueron exitosamente rescatados con cirugía y radioterapia. Un paciente (7%) que presentaba metástasis intracraneales al momento del diagnóstico, falleció producto de la progresión de la enfermedad. No se logró el control de su enfermedad pese al tratamiento agresivo con cirugía, radioterapia, quimioterapia y exenteración orbitaria.

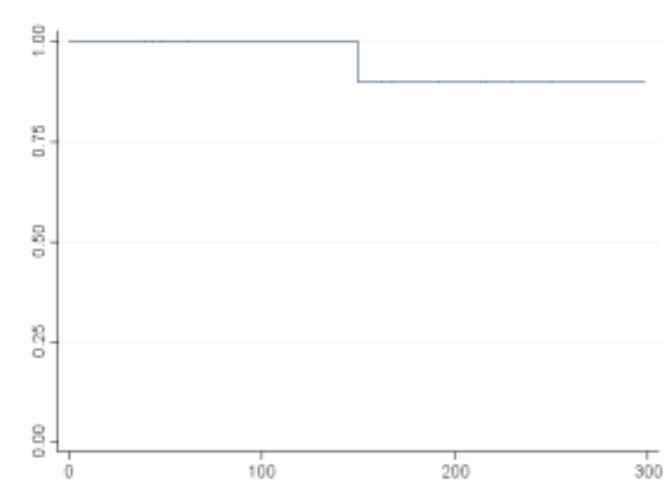
TIEMPO DE RECURRENCIA. (TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD)

De los 5 pacientes que recurrieron, ésta se produjo entre las 26 y 42 semanas.

SOBREVIDA

Sólo 1 paciente (7%) falleció a causa de la enfermedad.

Curva de supervivencia tiempo hasta exitus



Tiempo (en meses)

Figura 32 Curva de supervivencia

DISCUSIÓN

INTRODUCCIÓN

Las primeras descripciones sistemáticas de los tumores orbitarios, incluidos los RMS en niños fueron realizados por grandes autores entre los que cabe destacar a Jones, Reese, Wexler, Knowles, Shields, entre otros. Desde la década de los sesenta han aportado de forma notable al conocimiento de esta enfermedad y, consecuentemente, al mejor pronóstico que ésta tiene en la actualidad.

Actualmente, la información más actual, sistemática y detallada que podemos encontrar en la literatura, son las series de pacientes con RMS orbitarios tratados por el grupo IRS. En estos trabajos, publicados por Heyn et al¹⁰¹ en 1986 –del IRS-I- y Raney et al ⁹⁹ en el 2000 –del IRS-III-, se describen las características, evolución y complicaciones de los subgrupos de RMS orbitarios de estas grandes cohortes.

Es importante destacar que el detallado estudio de Raney et al ⁹⁹ (IRS-III), se realizó en parte, mediante cuestionarios enviados a pacientes y médicos tratantes de múltiples instituciones recopilando información acerca de las complicaciones tardías en el tratamiento del RMS. Dicho de otra forma, parte de la información no se obtuvo mediante la revisión sistemática de los registros clínicos, sino mediante una encuesta, lo cual, evidentemente puede afectar la veracidad y/o precisión de la información entregada por el paciente y familiares.

Otro esfuerzo particularmente notable pertenece a Shields²² y sus colaboradores. En este trabajo, el autor nos presenta una revisión detallada

de sus 25 años de experiencia en el diagnóstico y tratamiento de los RMS orbitarios en el *Wills Eye Hospital* de Filadelfia, en su trabajo publicado el año 2001.

Con respecto a los protocolos europeos del MMT- SIOP, este grupo ha trabajado en paralelo al grupo americano aportando valiosa información en un contexto más parecido al nuestro. Por otra parte, otros países europeos han desarrollado sus propios grupos de trabajo oncológicos, entre ellos están el *Italian Cooperative Soft Tissue Sarcoma Group (IGQ)* y el *German Collaborative Soft Tissue Sarcoma Group (CWS)*.

Otro aporte significativo, en cuanto a entender las características, complicaciones y pronóstico del RMS orbitario fue el trabajo realizado por un numeroso equipo liderado por Oberlin et al.¹⁴² En el año 2001 publica un informe que incorpora un total de 306 pacientes provenientes de diferentes grupos de trabajo europeos y norteamericanos (SIOP-MMT 89, IRSG, Italian Cooperative Soft Tissue Sarcoma Group y el German Collaborative Soft Tissue Sarcoma Group) integrando, de esta forma, una gran cantidad de valiosa información. En este trabajo emulando la metodología utilizada por Raney et al en el IRS-III, se envió un cuestionario a los médicos tratantes europeos para obtener la información de los pacientes.

Otros trabajos destacados, de más reciente aparición, son dos reportes del grupo francés de Boutroux et al.^{103,104} Publicados el año 2014, describen la experiencia en el tratamiento de los RMS orbitarios de un centro en París, desde el año 1975 al año 2010. Estos pacientes fueron tratados con diversos regímenes RMS 75 RMS 84 MMT 89 MMT 95 RMS 05.

CARACTERÍSTICAS GENERALES Y DEMOGRÁFICAS.

EDAD

En una revisión bibliográfica de 162 casos, publicada en 1976 por Knowles et al ⁵, los autores informaron el inicio promedio de los síntomas a los 7.8 años.

En la descripción de los casos de RMS orbitario del estudio colaborativo IRS-III del años 2000 de Raney et al ⁷², los investigadores hallaron, en sus 106 casos, una edad media al diagnóstico de 5 años con un rango desde 1.5 meses a los 18 años.

Shields et al ²², en su serie de 33 casos publicada el año 2001, observó una edad promedio de diagnóstico a los 10 años, con un rango entre 1 mes y 68 años.

En el estudio publicado por Oberlin et al ¹⁴² el año 2001 y que incluyó 306 pacientes con RMS orbitario, describió que la edad promedio al diagnóstico fue de 6.8 años con un rango entre menos de 1 años y 17 años. El 16 % de los casos eran menores de 3 años.

Con respecto a los grupos de trabajo europeos, Boutroux et al ^{103,104} publicó una extensa revisión el año 2014 de 95 de pacientes tratados en un sólo centro en Francia. En dicho estudio, observó una edad promedio al diagnóstico de 6 años (7 meses a 24 años).

La edad promedio al diagnóstico de nuestra serie fue de 8 años (3 meses – 15.5 años), muy aproximada a las series encontradas en la literatura.

SEXO

Con respecto a la predilección por sexo, Wexler et al², detalló una pequeña predilección de hombres frente a mujeres con una con un ratio M/H de 1:1.3. Oberlin et al ¹⁰⁰ en una cohorte de más de 300 casos, describió una pequeña predilección por los hombre con el 51 % de los casos.

Raney ⁹⁹, cifró el ratio en 1 : 1. De sus 106 pacientes, 53 eran hombres y 53 mujeres

En nuestro estudio hubo una fuerte predilección de hombres sobre las mujeres con un ratio H/M de 1:2.5.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Pocos trabajos recientes nos entregan cifras acerca de la formas de presentación clínica más habitual de los RMS orbitarios o lo hacen de forma tangencial. La serie clínica que de forma más detallada describe estas características es la de Shields et al.²²

SIGNOS CLÍNICOS

Hay remitirse a antiguos trabajos en la década de los años 60, como el de Jones et al ³⁵ que cifra la proptosis (80-100%) como el signo más habitual; el desplazamiento del globo ocular (80%); la ptosis palpebral (30-50%); la

inflamación palpebral y de conjuntiva ocular (60%) y el dolor ocular (10%).

Las estadísticas más significativas las encontramos en la revisión de los 33 casos de Shieds et al ²² en el cual la proptosis y el desplazamiento del globo ocular (79%) fueron el hallazgo más frecuente, seguido de la ptosis, el edema palpebral y el dolor.

En los pacientes de la cohorte de Boutroux et al ^{103,104} , los signos más frecuentes fueron la masa orbitaria (76%), el exoftalmos (61%), quemosis (18%), el dolor y alteración de los MOE (10%).

Nuestra serie es bastante coincidente presentando como signos cardinal la proptosis (79%), seguida de masa visible (21%), la alteración de los MOES (10%) y el edema palpebral (7%).

TIEMPO HASTA LA CONSULTA

El tiempo desde el inicio de los síntomas a la consulta inicial fue en promedio 2.5 semanas, bastante inferior a las 5 semanas descritas por Shields et al ²²

AGUDEZA VISUAL (AV)

Al momento de la primera consulta se pudo cuantificar la agudeza visual en 9 pacientes. De estos, el 66% presentó buena AV (>0.5), el 22% una intermedia (entre 0.1 -0.5) y solo el 11 % baja AV ($a <0.1$), muy similar a lo presentado en la revisión de Shields ²² et al con 70%, 12% y 18%, respectivamente. Es probable que lo pacientes con RMS orbitarios mantengan buena AV hasta estadios avanzados del tumor. ⁷⁰

UBICACIÓN TUMORAL ORBITARIA

Con respecto a la ubicación más frecuente del tumor, se ha descrito clásicamente -por primera vez por Jones et al³⁵-, como la zona superonasal con respecto al globo ocular. Estos hallazgos fueron coincidentes con los resultados de la revisión de Shields, en la cual el 44 % de los RMS orbitarios fueron superonasales y 40 % superiores. Así como también en la serie más extensa de Boutroux et al^{103, 104} las localizaciones más frecuentes fueron superiores (46%) y nasales (39%).

En nuestra experiencia la ubicación superonasal fue la más frecuente con el 35 % de los casos, coincidente con lo descrito en la literatura.

ALTERACIONES FUNDOSCÓPICAS

Con respecto a las alteraciones fundoscópicas en la primera exploración, Shields publica bajos porcentajes de hallazgos:

Dilatación venosa retiniana (6%), los pliegues coroideos (15%), el edema papilar (6%), y el desprendimiento de retina (3%). En nuestra serie fueron igualmente infrecuentes con: 30%, 10%, 10 % y 0% de casos, respectivamente.

CLASIFICACIÓN IRS

En el presente estudio, el estadio III de la clasificación de los grupos IRS fue el más frecuente con un 79%, esto coincide con lo evidenciado por otras series clínicas. (Tabla 21)

TABLA 21 DISTRIBUCIÓN GRUPOS IRS DIFERENTES ESTUDIOS CLÍNICOS.

Grupo IRS	IRS – III Raney et al ⁹⁹ N : 81 (%)	Shields et al ²² N : 33 (%)	Boutroux et al. ^{103,104} N : 52(%)	Serie HULP N:14 (%)
IRS I	2	12	1	7
IRS II	14	36	14	0
IRS III	76	48	83	79
IRS IV	8	3	2	14

HISTOLOGÍA

En el trabajo de Shields et al²² el 90 % de sus RMS fueron de tipo embrionario. Para Boutroux et al¹⁰³ esta cifra llegó al 70 % de sus pacientes mientras que Raney et al⁹⁹ lo observó en el grupo IRS III en el 88% de los pacientes. En nuestra serie, todos nuestros casos fueron subtipo embrionario. Esta forma histológica es considerada la más común para los RMS de cabeza y cuello incluida la órbita⁴².

IMÁGENES

En los 11 casos con TAC disponibles, se evidenció una masa homogénea extraconal isodensa con estructuras vecinas, correspondiente con la descripción clásica que publicó Mcfee¹⁴ et al en su reporte del 1998. Sólo dos casos (14%) tuvieron erosión ósea adyacente. Esta proporción es algo inferior porcentaje descrito por Sohaib et al.¹⁵ que cifró en 30% los

pacientes con algún grado de alteración ósea en el TAC, en su estudio de 30 pacientes. Shields et al ²² en su serie describe el mismo patrón radiológico. Además reportó un paciente con captación “en anillo” y un paciente con una masa cavitada, hallazgos que no fueron reproducidos en nuestra serie.

Sólo 7 casos tenían RNM orbitaria disponible al momento de recopilar nuestros datos. Todos presentaron masa extraconal isointensa o ligeramente hipointensa con respecto al tejido cerebral en T1, así como señal intermedia a hiperintensa en T2, coincidente con las descripciones radiológicas de las series de Shields et al²² y Sohaib et al.¹⁵

Cuatro de los siete casos presentaron captación intensa del contraste (Gadolinio) y tres de moderada captación en T1. Cinco se describe como de forma predominantemente homogénea y dos de forma heterogénea. (Tabla 15).

Si bien el RMS es con diferencia el tumor orbitario maligno más frecuente de la órbita, en un niño con proptosis se deben plantear algunos diagnósticos diferenciales radiológicos de tumores que crecen rápidamente: Linfoma maligno, muy frecuente en África, pero con una presentación radiológica muy similar al RMS,⁸⁴ PPNET –por sus siglas en inglés- (Tumores ectodérmicos primitivos periféricos) o el sarcoma cloroide, que es una masa sólida que proviene de una leucemia mieloide aguda⁸⁶. Además, tumores malignos óseos como el Sarcoma de Ewing y las metástasis, especialmente del neuroblastoma. Finalmente las Histiocitosis de células de Langerhans puede crecer e invadir, causando erosión ósea simulando un RMS. En nuestro servicio se han tratado pacientes con diagnósticos de PPNET, cuyo diagnóstico diferencial inicial imagenológico con el RMS puede ser difícil de establecer. (Figura 33)



FIGURA 33. TUMORES ECTODÉRMICOS PRIMITIVOS PERIFÉRICOS ORBITARIOS.

A. RMN en T1 Axial muestra masa en la pared medial de la órbita derecha sin invasión ósea. B : Tomografía computarizada (TAC) coronal que muestra masa extraconal de la pared medial de la órbita derecha (flecha blanca) sin evidencia de extensión orbitaria o erosión ósea. C : Tomografía computarizada (TAC) axial después de la inyección de agentes de contraste que muestra la captación de contraste del tumor.

Imágenes cedidas por el Dr. Ricardo Romero Martin de la sección de órbita del departamento de Oftalmología del HULP

Otros tumores benignos como el hemangioma o el Linfangioma pueden simular una RMS, especialmente si éste posee cavidades.⁸¹

Las imágenes, especialmente la RNM, son herramientas fundamentales en el diagnóstico de los tumores orbitarios. Nuestros hallazgos radiológicos concuerdan con las descripciones de la literatura. Actualmente se considera la RNM un examen muy útil para la delineación y extensión del tumor, así como para la planificación quirúrgica inicial. A diferencia del TAC, la RNM permite una mejor delimitación del tumor en ausencia de radiación. Por contraste, el TAC puede ofrecer mejor evaluación de la erosión ósea, es más rápido y está más disponible.¹⁴³

El rol de las nuevas técnicas DWI y ADC han demostrado ser útiles en diferenciar tumores malignos de benignos con una predictibilidad aceptable,¹⁴⁴ así como para sospechar de forma precoz alteraciones orbitarias sugerentes de recaídas y diferenciarlas de alteraciones de la señal posterior al tratamiento.⁹⁸⁹⁹ Debido a la alta celularidad de los

tumores malignos suelen tener DWI restringida, con un ADC comparativamente bajo con respecto a lesiones inflamatorias. Por lo tanto, estas nuevas técnicas pueden ser herramientas útiles para evitar procedimientos innecesarios.

RESULTADOS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES

ORBITARIAS

Los reportes del IRS publican la presencia de hipoplasia orbitaria en el 60% para el IRS-I y 59% en el IRS-III. En este último, los autores informan que los menores de 6 años tienen una ligera tendencia a desarrollar con mayor frecuencia esta complicación. Además, los autores detallan que de los 10 pacientes que recibieron radioterapia y exenteración, 5 desarrollaron hipoplasia orbitaria y 5 no lo hicieron. Por otra parte, en la serie de Raney et al, 22 casos (28%) desarrollaron blefaroptosis y 16 (20%) presentaron alguna alteración palpebral. Además, describieron 8 casos (10%) de alteración de los MOE, 2 endotropías, 2 esotropías, 3 parálisis de pares craneales (IV, V y un VII par) y un estrabismo no identificado.

Shields et al²² reportaron complicaciones orbitarias en 11 de sus 33 casos (33%), incluyendo 8 casos (24 %) de hipoplasia orbitaria. Este porcentaje es bastante inferior a los obtenidos por el IRSG (60%), pese a que el autor siguió dichos protocolos de tratamiento, según la época. En total, 12% no recibieron RT durante el tratamiento vs. 2% del IRS-III. Por otra parte, reporta sólo 3 (9%) de pacientes con ptosis palpebral, 1 caso (3%) de estrabismo, 1 (3%) caso de diplopia y 1 (3%) caso de restricción de los MOE.

Con respecto a los grupos europeos, Rousseau et al⁸⁸, en su serie de 1994, mostró los resultados de 34 pacientes con RMS orbitarios. En dicho trabajo informaron tener menos complicaciones locales que el grupo IRS, sin proporcionar información específica acerca de la frecuencia y gravedad de ellas. En este estudio destaca que el 38% de sus pacientes no recibieron radiación como parte de su tratamiento evitando, evidentemente, las complicaciones secundarias a ella. Por otra parte, en el informe de IRS-III, sólo dos (2%) pacientes no recibieron radioterapia.

Boutrox et al^{103,104}, de entre 52 pacientes que al momentos de la revisión conservaban el globo ocular, detalló un 39% de anormalidades orbitarias secundarias a radioterapia y/o cirugía. Un 40% de los pacientes irradiados desarrollaron posteriormente hipoplasia de huesos orbitarios, 28 (54%) presentaron alguna complicación palpebral incluyendo: ptosis (20%), atrofia papebral (20%) y lagoftalmos (10%). Este estudio tuvo una alta tasa de radioterapia en sus pacientes (82%). 10% presentaron problemas oculomotores.

Oberlin et al¹⁰⁰, en el grupo de pacientes provenientes de estudios europeos, cifró la hipoplasia orbitaria en un 29%, con 21 de 72 pacientes afectados. Por otra parte, 36 % parte la sufrieron ptosis.

Nuestra serie obtuvo un alto número de complicaciones orbitarias en general con 12/14 (84%).

Nuestra serie obtuvo, un 29% de pacientes con falta de desarrollo orbitario. Además 50% de nuestros pacientes presentaron algún grado de ptosis. Sin embargo, ninguno requirió cirugía para su tratamiento, por que es posible inferir que fueron casos de ptosis clínicamente no significativas.

En nuestro estudio de 14 casos, sólo 3 pacientes (21%) no recibieron radiación como parte de su tratamiento, acercándose a la cifra de Boutroux et al.

Por otra parte, nuestros pacientes presentaron una tasa particularmente alta, 10/14 (70%) de alteración de los MOE, alcanzando diferencias estadísticamente significativas con otros estudios. (Tabla 22) Una explicación plausible son el número de cirugías secundarias. Once de nuestros pacientes necesitaron intervenciones posteriores, dos de ellas exenteraciones y el resto cirugía conservadoras (Tumorectomías). El trauma quirúrgico pudiera ser el responsable de la alta prevalencia de esta complicación. (Se amplía el tema Cirugías secundarias)

TABLA 22 COMPARATIVA COMPLICACIONES ORBITARIOS EN SERIES PUBLICADAS

Complicación	IRS I (%)	IRS III (%)	Shields et al (%)	Boutroux et al. (%)	Oberlin et al. (%)	Serie HULP (%)
N casos	50	81	33	52	72*	14
Hipoplasia orbitaria	30(60)	48(59)	8 (24)	20 (39)	21(29)	6(43)
Ptosis palpebral	N/I	14(28) P : 0.012	9(30) p : 0.182	11(20) P : 0.045	26(36) P : 0.376	7(50) ²
Otras Complicaciones palpebrales ¹	N/I	16(20)	N/I	16 (30)	N/I	4 (28)
Alteración MOE ²	N/I	8(10) p: 0.001	3 (9) p: 0.001	5 (10) p :0.001	N/I	10 (71)

* Incluye sólo los estudios europeos MMT 84, MMT 89, ICQ 79, ICQ 88, GWS 81, GWS 86.

¹ Incluye atrofia palpebral, entropión, ectropión, lagofthalmos, entre otras.

² Ninguno necesitó cirugía

En negrita, diferencias estadísticamente significativas

*SUPERFICIE OCULAR***PATOLOGÍA CORNEAL**

La prevalencia de la patología corneal y el síndrome de ojo seco como complicaciones del tratamiento del RMS orbitario van desde el 25% en el caso de la serie de Heyn⁹⁹ al 42 % de nuestra serie. Es difícil comparar con más detalle la datos disponibles, dado que las distintas series proporcionan la información en distintas categorías diagnósticas, sin explicitar los criterios específicos. Esta situación es esperable dado la necesidad de limitar la extensión de los trabajos y los distintos años en que éstos fueron publicados. Sin embargo, esto lleva a la omisión o superposición de diagnósticos entre las distintas series. Dicho esto, es destacable que las complicaciones totales alcanzan cifras similares, dándonos una idea global de la cifra esperable de secuelas, en torno a un tercio de los pacientes (Tabla 23). Probablemente las causas de las alteraciones de la superficie ocular tengan un origen multifactorial dentro de los que se incluyen: la exposición, quimioterapia, radioterapia, trauma quirúrgico, entre otros.

TABLA 23 COMPARATIVA COMPLICACIONES SUPERFICIE OCULAR EN DIFERENTES SERIES PUBLICADAS.

Complicación	IRS I (%)	IRS III (%)	Shields et al (%)	Boutroux et al. (%)	Oberlin et al. (%)	Serie HULP (%)
N casos	50	81	33	52	72*	14
Queratitis / Conjuntivitis Radioactiva	N/ I	17 (18)	1 (3)	21 (40)	20(28)	5 (35)
Ojo seco aislado	N/I	6 (7)	12 (36)	N/I	14 (20)	2 (14)
Total	27	24 (25)	13 (39)	21 (40)	34(48)	7 (42)

* Incluye sólo los estudios europeos MMT 84, MMT 89, ICQ 79, ICQ 88, GWS 81, GWS 86.

INTRAOCULARES

CATARATAS

Las series más importantes que describieron esta complicación fue por un lado, la de Heyn et al⁹⁹, basado en el estudio IRS-I en los cuales observó que el 90% de sus pacientes presentaron cataratas, y el 25% de ellos requirió cirugía. Por otro lado, el reporte de RMS orbitario del IRS-III, en el que cifraron en un 82% la aparición de catarata unilateral, de los cuáles 66%

fueron subsidiarios de cirugías. En este estudio, observaron asociación entre la edad al diagnóstico con la aparición de la catarata, con un 88 % pacientes menores de 6 años en comparación al 76 % de los mayores de dicha edad. Sin embargo, esta asociación no logró significancia estadística ($p: 0.24$). En este reporte sólo 2 (2%) pacientes no fueron irradiados. Por otra parte, este grupo estableció, predeciblemente, que los pacientes que desarrollaron cataratas recibieron en promedio más dosis de radiación estimada al cristalino que los que no lo hicieron (41.6 Gy versus 29.1 Gy). El tiempo promedio de la cirugía de cataratas desde el diagnóstico de RMS fue de 3.4 años (2-10.6)

Shields et al²² reportó catarata secundaria a radiación en el 55 % de sus casos.

Boutroux et al^{103,104}, observó que 42 % de sus pacientes presentaron algún grado de catarata 18% fueron cataratas visualmente no significativas y 24% requirieron de cirugía. En su trabajo discute que pese a su alta tasa de pacientes con radioterapia (82%), su tasa de catarata radioactiva es inferior al reporte de Oberlin ¹⁰⁰(42 % vs 51%).

En el trabajo de Oberlin et al ¹⁰⁰, el subgrupo de pacientes europeos describió la aparición de catarata en 36 de 71 pacientes (51%).

En nuestra serie casos 6 pacientes (43%) presentaron catarata visualmente significativa. Todas ellas fueron en pacientes que recibieron radioterapia, obteniendo un resultado particularmente alentador, muy similar al presentado por los subgrupos europeos de Oberlin et al¹⁰³ y a la serie de Boutroux et al¹⁰⁰

OTRAS COMPLICACIONES INTRAOCULARES

Raney et al⁹⁹, obtuvo resultados particularmente buenos con sólo 6 de pacientes (7%) con retinopatía y sólo 1 con uveítis. Un paciente presentó retinopatía con edema macular y pérdida visual moderada. Un paciente de nuestra casuística también presentó una clínica similar.

Comparando nuestra serie con la de Shields et al²² ellos describen 3 casos (9%) de retinopatía radioactiva y un caso de ptisis bulbi.

Boutroux et al, ^{103,104} observó 4 casos (8 %) de pacientes con retinopatía radioactiva, mientras que Oberlin et al ¹⁰⁰ la cifró en 11% con 8 de 72 pacientes afectados.

En nuestra experiencia, 1 (7%) caso de retinopatía radioactiva y 1 (7%) caso de dispersión pigmentaria retiniana.

Es destacable que todas las series obtienen similares cifra de retinopatía radioactiva (7% al 11%) dándonos una idea global de la prevalencia esperable de esta temida complicación.

La retinopatía radioactiva está descrita como secundaria a distintas fuentes de radiación: externa, braquiterapia, estereotáxica, haz de protón, entre otras. Es producida por el daño celular a los capilares retinianos (microangiopatía) que produce progresivamente microaneurismas, telangectasias, edema macular, neovascularización, hemorragia vítrea, desprendimiento de retina traccional y neuropatía óptica.¹⁴⁵ Desde el punto de vista clínico se puede clasificar como no proliferativa y proliferativa. Múltiples tratamientos se han mostrado moderadamente efectivos en sus distintos estadios y complicaciones: asociadas: Corticoides intravítreos,

terapia intravítrea anti -VEFG, Terapia fotodinámica, fotocoagulación con laser y la vitrectomía vía pars plana.¹⁴⁶

En nuestra serie, sólo un paciente 20 años después de la radiación externa ha desarrollado edema macular e isquemia retiniana moderada, por lo que ha sido tratado con terapia intravítrea anti -VEFG en repetidas ocasiones y terapia con laser focal, mantenido una AV aceptable de 0.3.

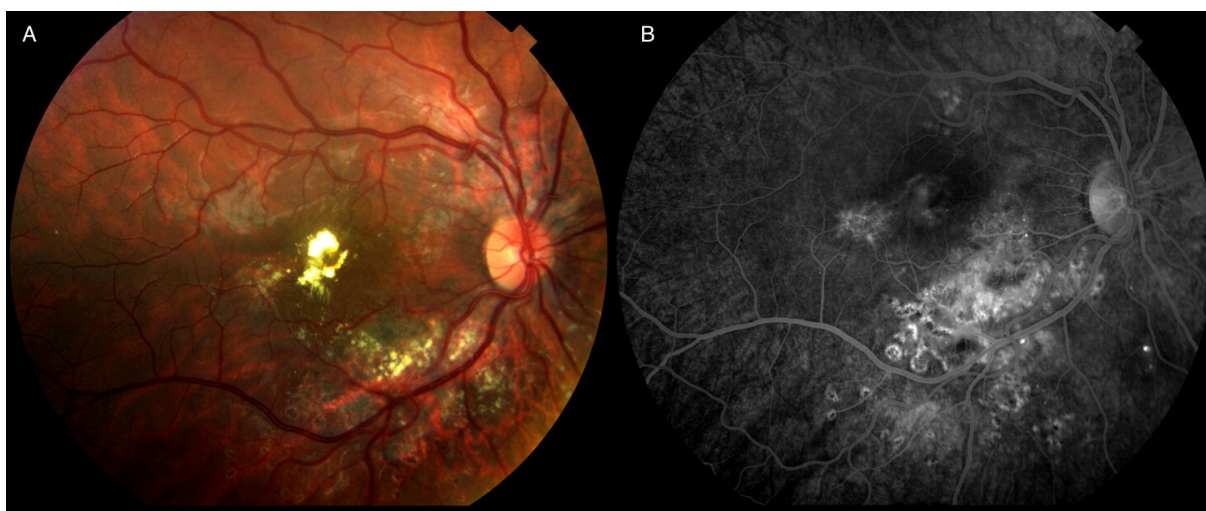


FIGURA 34. RETINOPATÍA RADIOACTIVA TRATADA

A. Retinografía: Exudados duros foveales y atrofia de la retina inferotemporal secundarias a radiación. Se aprecian demás impactos de láser. B : Angiografía con fluoresceína : Tinción con fluoresceína por exudados crónicos y atrofia retiniana .

TABLA 24 COMPARATIVA COMPLICACIONES PRINCIPALES ESTUDIOS

Complicación	IRS I (%)	IRS III (%)	Shields et al (%)	Boutroux et al. (%)	Oberlin et al. (%)	Serie HULP (%)
N casos	50	81	33	52	72*	14
Catarata	90	82	55	42	51	50
Baja Agudeza visual (menor a 0.1)	89	70	66	24	N/I	35
Complicaciones corneales	27	32	39	40	20	50
Ojo seco aislado	11	30	36	7.7	28	16
Hipoplasia orbitaria	60	59	24	39	29	29

- Incluye sólo los estudios europeos MMT 84, MMT 89, ICQ 79, ICQ 88, GWS 81, GWS 86.

EXENTERACIÓN ORBITARIA

Raney et al⁹⁹ reportó 10 de 94 casos (11%) de cirugía de remoción del globo ocular; 7 casos (8%) de exenteración orbitaria primaria, 2 (2%) de

enucleación y una cirugía no especificada (1%) debido a recurrencia local del tumor. Otros 2 (2%) fueron exenterados como tratamiento inicial y otro paciente fue enucleado 7 años después del diagnóstico por ojo ciego doloroso. En total 13 (14 %) pacientes fueron exenterados ó enucleados.

En la serie de Shields²² 3 de 33 pacientes fueron enucleados por diagnóstico de RMS primario intraocular y 2 casos fueron exenterados por diagnóstico de recurrencia local de RMS orbitario. En total 5 pacientes (15%) sufrieron la remoción de su globo ocular durante el tratamiento.

Boutroux et al^{103,104}, reportó 11 pacientes (13 %) enucleados o exenterados durante del seguimiento. Cuatro fueron operados precozmente y otros 4 debido a recidivas tumorales locales. Tres pacientes fueron enucleados debido a ojos dolorosos secundarios a queratitis crónica.

Oberlin et al ¹⁰⁰ en el subgrupo de pacientes europeos cifró las exenteraciones orbitarias en de 8 de 101 pacientes, equivalente a un 8% .

En nuestra serie, de un total de 14 pacientes, 2 pacientes fueron exenterados precozmente por mala respuesta al tratamiento tras la radioterapia. Otros 2 (14%) fueron finalmente exenterados: uno por recidiva local agresiva con histología de alta proliferación celular en el cual se decidió a exenterar sin rescate con radioterapia, y otro caso en el cual pese a que no se confirmó la recidiva local (la biopsia informó Rabdomiosarcoma necrosado) dada la insistencia de los padres respecto a su temor a las metástasis, se decidió la cirugía radical. La tabla 25 compara los principales estudios europeos y nuestra serie. Como podemos observar estos estudios muestran considerablemente menos exenteraciones que en nuestra experiencia diferencias que alcanzan la significación estadística comparado con el los estudios del SIOP.

TABLA 25 COMPARATIVA EXENTERACIONES ORBITARIAS EN EL TRATAMIENTO RMS

	Total (%)	GWS (%)	ICQ (%)	SIOP (%)	HULP (%)
N Casos	101	35	30	36	14
Exenteraciones Total de casos	8 (8)	5 (14) p 0.254	2 (6) p 0.071	2 (5) p 0.044	4 (28)

Tomada, traducida y modificada de Oberlin O, Rey A, Anderson J, et al. Treatment of orbital rhabdomyosarcoma: survival and late effects of treatment--results of an international workshop. J Clin Oncol. 2001;19(1):197-204¹⁰⁰

CIRUGÍAS SECUNDARIAS

Como fue explicado en el apartado anterior, de un total de 14 pacientes, 4 pacientes fueron exenterados precozmente por mala respuesta al tratamiento o recidiva resistente al tratamiento de rescate. De los 10 restantes, 4 (40%) fueron sometidos a una segunda intervención quirúrgica con objetivos oncológicos –no reconstructivos-, posteriores a la biopsia excisional o incisional. Fueron realizadas tumorectomías conservadores con el fin de confirmar histológicamente la recidiva y , si fuera posible, reducir la masa tumoral. Dicho de otra forma, de los 14 pacientes totales, sólo 6 tienen dentro de su tratamiento sólo la biopsia inicial como procedimiento quirúrgico.

Si comparamos con otras series , Boutroux et al ¹⁰³ operó (salvo biopsia) a 36 (38%) de sus pacientes, 31 % de tumorectomías en casos que no respondieron bien a QMT, los 5 restantes fueron exenteraciones y enucleaciones precoces. Rosseau et al ⁸⁸, operó sólo 4 (36%) pacientes de 11 que recurrieron (de sus 31 totales). Tres de ellas fueron exenteraciones orbitarias. IRS no publica el tratamiento de sus pocos pacientes que no obtuvieron la remisión o recidivaron.

Si desglosamos los estudios europeos: De los pacientes vivos en remisión, las cirugías conservadoras van entre el 27% y el 37%, de éstos. Nosotros alcanzamos en 28 % de pacientes intervenidos, lo que nos acerca bastante a las cifras de otros estudios. De hecho, no se alcanzan diferencias estadísticas con ninguno de ellos. Esto excluyendo nuestro alto porcentaje de exenteraciones orbitarias, (24% de pacientes totales). (Tabla 26)

TABLA 26 COMPARATIVA CIRUGÍAS CONSERVADORES - SALVO BIOPSIA INICIAL- EN EL TRATAMIENTO RMS ORBITARIO.

	Total	GWS	ICQ	SIOP 84-89	Boutroux et al.	HULP
N Casos	101	35	30	36	95	14
QMT Qx. N(%)	19(19)	7 (20)	8	4(11)	N/I	0
QMT RT Qx. N(%)	12(12)	6 (17)	0	6 (17)	N/I	4(28)
Qx. totales N (%)	31 (30)	13 (37) p 0. 741	8 (27) p 0.292	10(28) p 0.304	31(33) p 0.362	4(28)

Tomada, traducida y modificada de Oberlin O, Rey A, Anderson J, et al. Treatment of orbital rhabdomyosarcoma: survival and late effects of treatment--results of an international workshop. J Clin Oncol. 2001;19(1):197-204.¹⁰⁰

AGUDEZA VISUAL (AV)

Raney et al ⁹⁹ observó 55 pacientes (70%) con algún grado de disminución AV. Cinco pacientes quedaron ciegos como complicación del tratamiento.

En la serie de Shields²² sus porcentajes fueron: buena AV (0.5 ó mejor) 33%; AV intermedia (0.1-0.4) 15 % y mala AV (menos 0.1) 36 %. 15 % de sus pacientes fueron enucleados o exenterados.

Boutroux et al ^{103,104}, cifró el déficit de AV en 67 % de sus pacientes. De éstos, en 67 % alcanza buena AV: AV intermedia en 9 % y Baja AV en un 24 %.

Oberlin et al ¹⁰⁰ en el subgrupo de pacientes europeos describe un 54 % de los pacientes con reducción de la agudeza visual ipsilateral.

De nuestros 14 pacientes, 4 (28%) fueron exenterados, de los 10 restantes, en 9 de ellos encontrar un registro de la AV fiable: 6 (67%) presentaron Buena AV final , 2 (22 %) con AV intermedia y 1(11%) con Baja AV. Del total de 14 pacientes 5 (35%) presentaron Baja AV.

RESULTADOS SISTÉMICOS

PRESENCIA DE METÁSTASIS

Con respecto a los estudios de EE.UU, de 186 paciente del estudio de Raney et al ⁹⁹ 4 (2%) presentaron metástasis, en lugares como hueso, cerebro y médula ósea. Por su parte Shields²² describió una metástasis a distancia al diagnóstico y otra luego en el seguimiento, en total el 6 % de sus pacientes.

Rosseau et al ⁸⁸, reportó 3 de pacientes (9 %) con metástasis a 4 años de seguimiento. Boutroux et al^{103,104} , observó que 7 pacientes (7%) con metástasis en su serie de 95 casos tratados, mientras que Oberlin et al¹⁰⁰ describió del total de 306 pacientes, 7 (2%) con metástasis. Si solo nos analizamos a los pacientes europeos del MMT-SIOP, ICQ, GWS, un 3 de 120 (3 %) de éstos sufrieron metástasis.

Dos (14%) de los 14 pacientes tuvieron metástasis dentro del transcurso de la enfermedad ambos de localización intracraneal.

RECURRENCIA TUMORAL Y TASAS DE RADIACIÓN

Wharam et al ⁷⁵ en su informe analizó el subgrupo de pacientes con RMS orbitario del IRS Group entre 1972 y 1983.

De 127 pacientes analizados, 10 pacientes (8%) desarrollaron tumor recurrente. Siete recurrieron inicialmente en la órbita y 3 en los ganglios linfáticos regionales. De los 6 pacientes con recaída orbitaria 4 fueron rescatados exitosamente.

Shields ²² informó la regresión tras el tratamiento inicial en 28 casos (85%) y la recurrencia local en 6 casos (18 %), todas estas tratadas exitosamente con cirugía y quimioterapia, sólo 1 paciente requirió radioterapia externa y radiocirugía con bisturí gamma y exenteración en 2 casos.

Rosseau et al ⁸⁸, describió 11 de 34 (30%) pacientes con recurrencias después de la primera línea de tratamiento, de los cuáles 9 fueron rescatados exitosamente con cirugía y quimioterapia.

Boutroux et al^{103,104} observó que el control radiológico de la enfermedad se consiguió en 66 pacientes (69,8 %) tras el tratamiento de primera línea. Sólo 24 casos, presentaron masas residuales radiológicas. Sin embargo, de estos, en solo 8 pacientes (9%) se confirmó como progresión de la enfermedad, en los restantes 16, se diagnosticaron como fibrosis tumoral residual. Veintiún pacientes presentaron recaídas luego del control local, el tiempo medio de la recaída fue de 14.5 meses y ningún paciente recayó luego de 5 años.

Oberlin et al ¹⁰⁰ publicó la tasa de remisión total de la enfermedad de 294 de 306 pacientes (96%). De estos, 51 (17%) sufrieron recaídas, siendo el

tiempo promedio a la recaída de 18 meses y sólo 2 pacientes recurrieron después de 5 años. De 47 recurrencias, 27 (44%) ocurrieron en pacientes no irradiados y 20 de 245 (8%) en pacientes radiados. La tasa de recurrencia varió según el estudio. (Tabla 28)

La forma de recurrencia más habitual fue local 44 (14%), seguida de metástasis 4 (1 %) y local más metástasis 3 (1%).

La tasa de supervivencia libre de eventos fue de 77 % a 10 años (71 a 81) con diferencias significativas a favor del IRSG frente a los grupos europeos.

En nuestra serie, de 14 pacientes, 5 (35%) recurrieron, es decir, sufrieron la reaparición de la enfermedad tras haber conseguido la remisión. Todos ellos fueron exitosamente rescatados con cirugía, radioterapia y en 1 caso exenteración. Un paciente recibió además, como parte de su tratamiento de rescate, radiocirugía estereotáxica, sin evidencias de recidiva 14 años después.

De nuestros pacientes, sólo 2 (14%) no alcanzaron la remisión y dado la progresión de la enfermedad y requirieron la exenteración, Uno de ellos, con metástasis cerebrales al diagnóstico, pese al tratamiento agresivo con quimioterapia y radioterapia finalmente falleció.

Se ha establecido que los factores que determinan la supervivencia después de la primera recaída son: la recaída con metástasis, el tamaño del tumor, la edad de la presentación inicial, la histología, el grupo clínico IRS, la presencia de enfermedad linfática, el tiempo hasta la recaída y la radioterapia previa.^{147,148} Estos autores han diseñado normogramas para establecer riesgos individuales de supervivencia y poder decidir el tratamiento ó eventualmente ofrecer cuidados paliativos.

Estos resultados, pese a ser un número pequeño de casos, nos acercan a las series más grandes de la literatura en el contexto europeo, muy similar a *SIOP-MMT* e *ICQ*. Sin embargo, como es esperable se encuentran lejos de los grupos americanos del IRSG cuyo tratamiento inicial más agresivo en cuanto a la cirugía e indicación de radioterapia, presentan mejor tasa de remisión y menor porcentajes de recaídas. El IRSG –como mencionamos en la introducción– sólo excluye de la RT a los ORMS grupo I– evidencia microscópica de márgenes libres – de histología embrionaria, alcanzando altas de tasas de pacientes radiados. (Tabla 27)

A modo de conclusión y dado la información expuesta y analizada en este trabajo es, a nuestro juicio, al menos discutible el enfoque conservador que durante décadas promovieron los grupos europeos del *SIOP-MMT*, en el cuál se reserva la radioterapia a la mala respuesta al tratamiento o a la evidencia histológica de recidiva. Esto debido a que, al menos en nuestra experiencia, un porcentaje alto de pacientes requirieron de una segunda cirugía, con la respectiva morbilidad asociada.

Además, al evaluar nuestro tratamiento a largo plazo, alcanzamos una alta tasa de radioterapia final (86%), similar a los grupos americanos que insistimos, la indican de primera línea. (ver tabla 28). La dosis de RT recibida es similar en los distintos grupos de trabajo, según los protocolos de la época y fluctúan entre 35 y 46 Gy¹⁴². Por esta razón nos cuestionamos la conveniencia de ahorrarse la radioterapia inicial, si posteriormente, ante la falta de respuesta inicial o recidiva, la indicaremos igualmente.

Coincidente con esto, se han hecho esfuerzos para seleccionar a los mejores pacientes subsidiarios de terapia local con radiación. Trabajos de grupos europeos han demostrado la utilidad de administrar radioterapias de primera línea a ORMS con características de riesgo. Boutroux et al, en su

serie del 2014 de 82 pacientes, no indicó RT de primera línea a pacientes con características favorables: menores de 10 años, tumor pequeño (a 5 centímetros), histología embrionaria, no extensión parameníngea, y regresión completa tras las QMT de primera línea, indicando RT a tumores sin estos factores pronósticos. Igualmente, describió una alta tasa de RT final (82%).

TABLA 27 COMPARACIÓN REMISIÓN, RECAÍDAS Y RADIOTERAPIA DEL RMS ORBITARIO

EN SERIES PUBLICADAS

	IRSG	Shields	CWS	ICQ	SIOP 84-89	Boutroux	HULP
N Pctes	184	33	40	25	43	95	14
Remisión							
N	173	33	40	25	42	87	12
%	94	100	100	100	98	91	86
Recaídas							
N	13	6	10	13	15	21	5
%	7	18	25	36	36	22	35
Radioterapia total							
N	173	29	28	28	16	78	12
%	93	88	70	76	37	82	86

Tomada, traducida y modificada de Oberlin O, Rey A, Anderson J, et al. Treatment of orbital rhabdomyosarcoma: survival and late effects of

*treatment--results of an international workshop. J Clin Oncol. 2001;19(1):197-204.*¹⁰⁰

SUPERVIVENCIA

Los primeros resultados en series de pacientes tratados con RMS orbitarios de Jones et al en el año 1966 que cifró la supervivencia del 48% . Posteriormente en 1979 Abramson ¹⁰² publicó sus excelentes resultados con quimioterapia y radioterapia alcanzando supervivencia de 91 % en un grupo pequeño de pacientes

De los 127 de la serie de Wharam et al ⁷⁵ del IRS I, 6 pacientes fallecieron a causa del tumor y 3 por otras causas, obteniendo una supervivencia de 93% 3 años.

En la serie de Shields ²², sólo un paciente falleció producto de metástasis pulmonar que no respondió a quimioterapia, alcanzando un 97% supervivencia.

En la serie de Boutroux ^{103,104} de sus 82 pacientes, reportó 11 pacientes fallecidos con una supervivencia de 86 % a 5 años. Similar tasa de supervivencia (86% a 4 años) había publicado ya Rosseau y colaboradores en el año 1994 en su subgrupo de 34 pacientes con RMS orbitarios del MMT ⁸⁴.

En el trabajo de Oberlin ¹⁰⁰ al momento del análisis 273 de 306 paciente se encontraban vivos con una tasa de supervivencia promedio a 10 años de 87% (82-92%), sin diferencias significativas entre los estudios.

En nuestra serie, sólo un paciente (7%) que tenía metástasis intracraneales al momento del diagnóstico, falleció producto de la progresión de la enfermedad, sin poder controlarla pese al tratamiento con cirugía, radioterapia y exenteración orbitaria, alcanzando un 93 % de supervivencia.

TABLA 28 SUPERVIVENCIA PRINCIPALES ESTUDIOS RMS ORBITARIOS

Estudio	Tratamiento primario	N	Supervivencia(%)
Jones et al⁴⁴. 1966	Ex ± RT ± QMT	8	48
Abramson et al¹¹⁹.1979	RT	6	67
Abramson et al¹¹⁹.1979	RT ± QMT	11	91
Wharam et al⁸⁴, 1987	RT ± QMT	127	93
Rosseau et al⁸⁸, 1994	QMT ± RT	34	86 a 4 años
Boutroux et al^{120,121}, 2014	QMT ± RT	95	86
Oberlin et al¹⁰⁰. 2011. <	QMT ± RT	307	87 a 10 años
HULP. 2014	QMT ± RT	14	93 a 10 años

Incluye MMT 84, MMT 89, ICQ 79, ICQ 88, GWS 81, GWS 86

Raney RB, Anderson JR, Kollath J, et al. Late Effects of Therapy in 94 Patients With Localized Rhabdomyosarcoma of the Orbit : Report From The

*Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) -III , 1984 – 1991.
2000;420(August 1999):1984-1991⁷³*

CONCLUSIONES

1. La supervivencia global de nuestros pacientes con RMS localizados en órbita es alta y comparable a las series más extensas publicadas en la literatura.
2. Los pacientes presentan porcentaje de recaídas tumorales comparables a las series clínicas que compartieron los protocolos de tratamiento, pero superiores a los del IRSG. Además, presentan una alta tasa de radioterapia, comparable a algunos protocolos europeos y al IRSG, pero mayor a la del grupo SIOP-MMT. Se debe seleccionar los pacientes a los cuales se debe tratar inicialmente y a quiénes reservar la radioterapia como tratamiento de rescate. Por último, nuestros pacientes presentan una tasa no despreciable de cirugías secundarias como parte del tratamiento.
3. Nuestra serie presenta una alta prevalencia de alteraciones de los movimientos extraoculares, probablemente debido al considerable número de tumorectomías secundarias. Otras complicaciones orbitarias, las complicaciones intraoculares, de la superficie ocular y la agudeza visual final de nuestros pacientes son similares a otra series clínicas publicadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weiss SW GJ. Rhabdomyosarcoma. In: Weiss SW GJ, ed. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. Vol Edition 4. St. Louis: CV Mosby Co; 2001:785-835.
2. Wexler LH HL. *Rhabdomyosarcoma and the Un- Differentiated Sarcomas. Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Vol (Pizzo PA PD, ed.). Philadelphia: Publishers, Lippincott Raven; 1997.
3. Rootman J, Hay E, Graeb D, Miller R. Orbital-adnexal lymphangiomas. A spectrum of hemodynamically isolated vascular hamartomas. *Ophthalmology*. 1986;93(12):1558-1570.
4. JA S. Myogenic tumors. In: Shields JA; ed. *Diagnosis and Management of Orbital Tumors*. Vol Philadelphia: WB Saunders Co; 1989:243-258.
5. Knowles DM, Jakobiec FA, Potter GD, Jones IS. Ophthalmic striated muscle neoplasms. *Surv Ophthalmol*. 21(3):219-261.
6. Joffe L, Shields JA, Pearah JD. Epibulbar rhabdomyosarcoma without proptosis. *J Pediatr Ophthalmol*. 14(6):364-367.
7. Levy MR. Subconjunctival rhabdomyosarcoma. *Am J Ophthalmol*. 1968;65(3):452-454.
8. Wilson ME, McClatchey SK, Zimmerman LE. Rhabdomyosarcoma of the ciliary body. *Ophthalmology*. 1990;97(11):1484-1488.
9. Elsas FJ, Mroczek EC, Kelly DR, Specht CS. Primary rhabdomyosarcoma of the iris. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(7):982-984.
10. S B. Rhabdomyoma orbitae. *Nord Med Ark*.:1882.
11. Stout AP. Rhabdomyosarcoma of the skeletal muscles. *Ann Surg*. 1946;123:447-472.
12. Enterline HT, Horn RC. Alveolar rhabdomyosarcoma; a distinctive tumor type. *Am J Clin Pathol*. 1958;29(4):356-366.
13. Reese AB, Calhoun FP. Rhabdomyosarcoma of the Orbit. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1941;39:139-161.
14. Stobbe GD, Dargeon HW. Embryonal rhabdomyosarcoma of the head and neck in children and adolescents. *Cancer*. 1950;3(5):826-836.
15. Mafee MF, Pai E, Philip B. Rhabdomyosarcoma of the orbit. Evaluation with MR imaging and CT. *Radiol Clin North Am*. 1998;36(6):1215-27.
16. Sohaib SA, Moseley I, Wright JE. Orbital rhabdomyosarcoma--the radiological characteristics. *Clin Radiol*. 1998;53(5):357-362.
17. Grosfeld JL, Weber TR, Weetman RM, Baehner RL. Rhabdomyosarcoma in childhood: analysis of survival in 98 cases. *J Pediatr Surg*. 1983;18(2):141-146.
18. Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. *Cancer*. 1993;71(5):1904-1922.
19. Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. *Cancer*. 1988;61(2):209-220.
20. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol*. 2001;19(12):3091-3102.

21. Peris-Bonet R, Salmerón D, Martínez-Beneito MA, et al. Childhood cancer incidence and survival in Spain. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2010;21 Suppl 3(Supplement 3):iii103-110.
22. Months SR, Raney RB. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children: the experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Med Pediatr Oncol*. 1986;14(5):288-292.
23. Horn RJ, Enterline H. Rhabdomyosarcoma: a clinicopathological study and classification of 39 cases. *Cancer*. 1958;11(1):181-199.
24. Cameron JD, Wick MR. Embryonal rhabdomyosarcoma of the conjunctiva. A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Arch Ophthalmol*. 1986;104(8):1203-1204.
25. Schuster SA, Ferguson EC, Marshall RB. Alveolar rhabdomyosarcoma of the eyelid. Diagnosis by electron microscopy. *Arch Ophthalmol*. 1972;87(6):646-651.
26. Wolter JR, O'Malley ER. The management of advanced rhabdomyosarcoma of the upper eyelid. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 15(5):303-305.
27. Shields CL, Shields JA, Honavar SG, Demirci H. Clinical Spectrum of Primary Ophthalmic Rhabdomyosarcoma. 2001;6420(1):2284-2292.
28. Font RL, Zimmerman LE. Electron microscopic verification of primary rhabdomyosarcoma of the iris. *Am J Ophthalmol*. 1972;74(1):110-117.
29. Wilson MW, Czechowska G, Finger PT, Rausen A, Hooper ME, Haik BG. Chemotherapy for eye cancer. *Surv Ophthalmol*. 45(5):416-444.
30. Zimmerman LE, Font RL, Andersen SR. Rhabdomyosarcomatous differentiation in malignant intraocular medulloepitheliomas. *Cancer*. 1972;30(3):817-835.
31. Breen LA, Kline LB, Hart WM, Burde RM. Rhabdomyosarcoma causing rapid bilateral visual loss in children. *J Clin Neuroophthalmol*. 1984;4(3):185-188.
32. Walton RC, Ellis GS, Haik BG. Rhabdomyosarcoma presumed metastatic to the orbit. *Ophthalmology*. 1996;103(9):1512-1516.
33. Fekrat S, Miller NR, Loury MC. Alveolar rhabdomyosarcoma that metastasized to the orbit. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(12):1662-1664.
34. Günalp I, Gündüz K. Pediatric orbital tumors in Turkey. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1995;11(3):193-199.
35. Shields JA, Bakewell B, Augsburger JJ, Donoso LA, Bernardino V. Space-occupying orbital masses in children. A review of 250 consecutive biopsies. *Ophthalmology*. 1986;93(3):379-384.
36. FRAYER WC, ENTERLINE HT. Embryonal rhabdomyosarcoma of the orbit in children and young adults. *AMA Arch Ophthalmol*. 1959;62(2):203-210.
37. Ashton N, Morgan G. Embryonal sarcoma and embryonal rhabdomyosarcoma of the orbit. *J Clin Pathol*. 1965;18(6):699-714.
38. Mamalis N, Grey AM, Good JS, McLeish WM, Anderson RL. Embryonal rhabdomyosarcoma of the orbit in a 35-year-old man. *Ophthalmic Surg*. 1994;25(5):332-335.
39. Othmane IS, Shields CL, Shields JA, Eagle RC, Gunduz K, Fitch S. Primary orbital rhabdomyosarcoma in an adult. *Orbit*. 1999;18(3):183-189.
40. Lee YC, Hsu YH, Yang SH, Huang TL. Congenital Eyelid Rhabdomyosarcoma. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2016 Sep-Oct;32(5):104-6

41. Ellenbogen E, Lasky MA. Rhabdomyosarcoma of the orbit in the newborn. *Am J Ophthalmol*. 1975;80(6):1024-1027.
42. Kassel SH, Copenhaver R, Areán VM. Orbital rhabdomyosarcoma. *Am J Ophthalmol*. 1965;60(5):811-818.
43. Olurin O. Orbital rhabdomyosarcoma in pregnancy. *Cancer*. 1969;24(5):1013-1016.
44. Amato MM, Esmaeli B, Shore JW. Orbital rhabdomyosarcoma metastatic to the contralateral orbit: a case report. *Ophthalmology*. 2002;109(4):753-756.
45. Jones IS, Reese AB, Kraut J. Orbital rhabdomyosarcoma. An analysis of 62 cases. *Am J Ophthalmol*. 1966;61(4):721-736.
46. Jones IS, Reese AB, Krout J. Orbital rhabdomyosarcoma: an analysis of sixty-two cases. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1965;63:223-255.
47. McDonough RL, Leib ML. Atypical presentation of orbital rhabdomyosarcoma: a report of two cases. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 32(4):262-265.
48. Andrade CR de, Takahama Junior A, Nishimoto IN, Kowalski LP, Lopes MA. Rhabdomyosarcoma of the head and neck: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 29 cases. *Braz Dent J*. 2010;21(1):68-73.
49. Viswanathan S, George S, Ramadwar M, et al. Extraconal orbital tumors in children--a spectrum. *Virchows Arch*. 2009;454(6):703-713.
50. Passmore LM, Myers P, Gilbert-Barness E. Pathology teach and tell: solid variant alveolar rhabdomyosarcoma of the orbit. *Fetal Pediatr Pathol*. 25(1):51-57.
51. Constine LS, Marcus RB, Halperin EC. The future of therapy for childhood rhabdomyosarcoma: clues from molecular biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32(4):1245-9.
52. Jung A, Bechthold S, Pfluger T, Renner C, Ehrt O. Orbital rhabdomyosarcoma in Noonan syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(4):330-332.
53. Felix CA, Kappel CC, Mitsudomi T, et al. Frequency and diversity of p53 mutations in childhood rhabdomyosarcoma. *Cancer Res*. 1992;52(8):2243-2247.
54. Cintorino M, Vindigni C, Del Vecchio MT, et al. Expression of actin isoforms and intermediate filament proteins in childhood orbital rhabdomyosarcomas. *J Submicrosc Cytol Pathol*. 1989;21(3):409-419.
55. Sun XL, Zheng BH, Li B, Li LQ, Soejima K, Kanda M. Orbital rhabdomyosarcoma. Immunohistochemical studies of seven cases. *Chin Med J (Engl)*. 1990;103(6):485-488.
56. Shields JA, Shields J. In: JA S, ed. *Diagnosis and Management of Orbital Tumors*. Vol Philadelphia,: WB Saunders Co; 1989:243-58.
57. Hogan MJ, Wood I. Orbital rhabdomyosarcoma: an electron microscopic study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1972;70:131-153.
58. Polack FM, Kanai A, Hood CI. Light and electron microscopic studies of orbital rhabdomyosarcoma. *Am J Ophthalmol*. 1971;71(1 Pt 1):75-83.
59. Toker C. Embryonal rhabdomyosarcoma. An ultrastructural study. *Cancer*. 1968;21(6):1164-1170.
60. Portefield JF, Zimmerman LE. Rhabdomyosarcoma of the orbit; a clinicopathologic study of 55 cases. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med*. 1962;335:329-344.
61. Abramson DH, Ellsworth RM, Kitchin FD, Tung G. Second nonocular tumors in retinoblastoma

- survivors. Are they radiation-induced? *Ophthalmology*. 1984;91(11):1351-1355.
62. Hasegawa T, Matsuno Y, Niki T, et al. Second primary rhabdomyosarcomas in patients with bilateral retinoblastoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(11):1351-1360.
 63. Montessori GA, North DP. Radiation induced orbital sarcoma in an elderly patient. *Can J Ophthalmol*. 1972;7(3):381-385.
 64. Skapek SX, Anderson J, Barr FG, et al. PAX-FOXO1 fusion status drives unfavorable outcome for children with rhabdomyosarcoma: A children's oncology group report. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(9).
 65. Weintraub H, Davis R, Tapscott S, et al. The myoD gene family: nodal point during specification of the muscle cell lineage. *Science*. 1991;251(4995):761-766.
 66. Li FP, Fraumeni JF. Rhabdomyosarcoma in children: epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 1969;43(6):1365-1373.
 67. Raney B, Huh W, Hawkins D, et al. Outcome of patients with localized orbital sarcoma who relapsed following treatment on Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) Protocols-III and -IV, 1984-1997: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(3):371-376.
 68. Wolden SL, Wexler LH, Kraus DH, Laquaglia MP, Lis E, Meyers PA. Intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(5):1432-1438.
 69. Howard GM, Casten VG. Rhabdomyosarcoma of the orbit in brothers. *Arch Ophthalmol*. 1963;70:319-322.
 70. Kirk RC, Zimmerman LE. Rhabdomyosarcoma of the orbit in a survivor of rhabdomyosarcoma of the kidney. *Arch Ophthalmol*. 1969;81(4):559-564.
 71. Wolden SL, Anderson JR, Crist WM, et al. Indications for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I to III. *J Clin Oncol*. 1999;17(11):3468-3475.
 72. Raney RB, Anderson JR, Kollath J, et al. Late Effects of Therapy in 94 Patients With Localized Rhabdomyosarcoma of the Orbit : Report From The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) - III , 1984 – 1991. 2000;420(August 1999):1984-1991.
 73. Orbach D, Rey A, Oberlin O, et al. Soft tissue sarcoma or malignant mesenchymal tumors in the first year of life: experience of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) Malignant Mesenchymal Tumor Committee. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4363-4371.
 74. Crist WM, Garnsey L, Beltangady MS, et al. Prognosis in children with rhabdomyosarcoma: a report of the intergroup rhabdomyosarcoma studies I and II. Intergroup Rhabdomyosarcoma Committee. *J Clin Oncol*. 1990;8(3):443-452.
 75. Weiss A, Friendly D, Eglin K, Chang M, Gold B. Bacterial periorbital and orbital cellulitis in childhood. *Ophthalmology*. 1983;90(3):195-203.
 76. Cota N, Chandna A, Abernethy LJ. Orbital abscess masquerading as a rhabdomyosarcoma. *J AAPOS*. 2000;4(5):318-320.
 77. Burkat CN, Lucarelli MJ. Rhabdomyosarcoma masquerading as acute dacryocystitis. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2005;21(6):456-458.
 78. Mottow LS, Jakobiec FA. Idiopathic inflammatory orbital pseudotumor in childhood. I. Clinical characteristics. *Arch Ophthalmol*. 1978;96(8):1410-1417.

79. Kodsi SR, Shetlar DJ, Campbell RJ, Garrity JA, Bartley GB. A review of 340 orbital tumors in children during a 60-year period. *Am J Ophthalmol*. 1994;117(2):177-182.
80. Moore AT, Pritchard J, Taylor DS. Histiocytosis X: an ophthalmological review. *Br J Ophthalmol*. 1985;69(1):7-14.
81. Fetkenhour DR, Shields CL, Chao AN, Shields JA, Guterman CB, Eagle RC. Orbital cavitary rhabdomyosarcoma masquerading as lymphangioma. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(8):1208-1210.
82. Abiose A, Adido J, Agarwal SC. Childhood malignancies of the eye and orbit in northern Nigeria. *Cancer*. 1985;55(12):2889-2893.
83. Templeton AC. Orbital tumours in African children. *Br J Ophthalmol*. 1971;55(4):254-261.
84. Edelstein C, Shields JA, Shields CL, et al. Non-African Burkitt lymphoma presenting with oral thrush and an orbital mass in a child. *Am J Ophthalmol*. 1997;124(6):859-861.
85. Haik BG, Jakobiec FA, Ellsworth RM, Jones IS. Capillary hemangioma of the lids and orbit: an analysis of the clinical features and therapeutic results in 101 cases. *Ophthalmology*. 1979;86(5):760-792.
86. Zimmerman LE, Font RL. Ophthalmologic manifestations of granulocytic sarcoma (myeloid sarcoma or chloroma). The third Pan American Association of Ophthalmology and American Journal of Ophthalmology Lecture. *Am J Ophthalmol*. 1975;80(6):975-990.
87. Backhouse OC, Cove P, Bowen DI. Rhabdomyosarcoma masked by orbital trauma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1997;26(5):374-375.
88. Miller NR. Primary tumours of the optic nerve and its sheath. *Eye (Lond)*. 2004;18(11):1026-1037.
89. Shields JA, Shields CL, Eagle RC, Nowinski T. Orbital rhabdomyosarcoma. *Arch Ophthalmol*. 1987;105(5):700-701.
90. Shields JA, Shields CL. Rhabdomyosarcoma of the orbit. *Int Ophthalmol Clin*. 1993;33(3):203-210.
91. Boparai MS, Dash RG. Clinical, ultrasonographic and CT evaluation of orbital rhabdomyosarcomas with management. *Indian J Ophthalmol*. 39(3):129-131.
92. Neudorfer M, Leibovitch I, Stolovitch C, et al. Intraorbital and periorbital tumors in children--value of ultrasound and color Doppler imaging in the differential diagnosis. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(6):1065-1072.
93. DePotter P, Dolinskas C, Shields JA SC. MRI of the Eye and Orbit. In: DePotter P, Shields JA SC, ed. *Disorders of the orbit. Myogenic Tumors*. Vol Philadelphia: J.B. Lippincott Co; 1995:23-226.
94. Terezakis SA, Wharam MD. Radiotherapy for rhabdomyosarcoma: indications and outcome. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013;25(1):27-35.
95. Lope LA, Hutcheson KA, Khademan ZP. Magnetic resonance imaging in the analysis of pediatric orbital tumors: utility of diffusion-weighted imaging. *J AAPOS*. 2010;14(3):257-262.
96. Koç O, Paksoy Y, Erayman I, Kivrak AS, Arbag H. Role of diffusion weighted MR in the discrimination diagnosis of the cystic and/or necrotic head and neck lesions. *Eur J Radiol*. 2007;62(2):205-213.
97. Sepahdari AR, Aakalu VK, Kapur R, et al. MRI of orbital cellulitis and orbital abscess: the role of diffusion-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(3): 244-50.
98. Hassold N, Warmuth-Metz M, Winkler B, et al. Hit the mark with diffusion-weighted imaging: metastases of rhabdomyosarcoma to the extraocular eye muscles. *BMC Pediatr*. 2014;14(1):57.
99. Razek AAKA, Elkhamary S, Mousa A. Differentiation between benign and malignant orbital tumors

- at 3-T diffusion MR-imaging. *Neuroradiology*. 2011;53(7):517-522.
100. JW H. *Orbital Tumors*. Vol 3rd ed. New York,: Raven Press; 1994.
 101. O'Hara BJ, Ehya H, Shields JA, Augsburger JJ, Shields CL, Eagle RC. Fine needle aspiration biopsy in pediatric ophthalmic tumors and pseudotumors. *Acta Cytol*. 37(2):125-130.
 102. Shields CL, Shields JA. Differential Diagnosis and Update in the Management of Rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2011;48(5):263-266.
 103. Baker KS, Anderson JR, Link MP, et al. Benefit of intensified therapy for patients with local or regional embryonal rhabdomyosarcoma: results from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Clin Oncol*. 2000;18(12):2427-2434.
 104. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol*. 1995;13(3):610-630.
 105. Wharam M, Beltangady M, Hays D, et al. Localized orbital rhabdomyosarcoma. An interim report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Committee. *Ophthalmology*. 1987;94(3):251-254.
 106. Wharam MD, Hanfelt JJ, Tefft MC, et al. Radiation therapy for rhabdomyosarcoma: local failure risk for Clinical Group III patients on Intergroup Rhabdomyosarcoma Study II. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38(4):797-804.
 107. Malempati S, Hawkins DS. Rhabdomyosarcoma: review of the Children's Oncology Group (COG) Soft-Tissue Sarcoma Committee experience and rationale for current COG studies. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(1):5-10.
 108. Raney RB, Walterhouse DO, Meza JL, et al. Results of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group D9602 protocol, using vincristine and dactinomycin with or without cyclophosphamide and radiation therapy, for newly diagnosed patients with low-risk embryonal rhabdomyosarcoma: a report from the Soft. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1312-1318.
 109. Breneman J, Meza J, Donaldson SS, et al. Local control with reduced-dose radiotherapy for low-risk rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group D9602 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(2):720-726.
 110. Gupta AA, Anderson JR, Pappo AS, et al. Patterns of chemotherapy-induced toxicities in younger children and adolescents with rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee. *Cancer*. 2012;118(4):1130-1137.
 111. Flamant F. Primary chemotherapy in the treatment of rhabdomyosarcoma in children : Trial of the international society of pediatric oncology (SIOP)* preliminary results. 1985;3:227-236.
 112. Flamant F, Rodary C, Rey A, et al. Treatment of non-metastatic rhabdomyosarcomas in childhood and adolescence. Results of the second study of the International Society of Paediatric Oncology: MMT84. *Eur J Cancer*. 1998;34(7):1050-1062.
 113. Rousseau, P; Flamant, F; Quintana, E; Voute, P A; Gentet JC. Primary chemotherapy in rhabdomyosarcomas and other malignant mesenchymal tumors of the orbit: results of the International Society of Pediatric Oncology MMT 84 Study. *J Clin Oncol*. 1994;12(3):516-521.
 114. Stevens MCG, Rey A, Bouvet N, et al. Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: third study of the International Society of Paediatric Oncology--SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2618-2628.
 115. Donaldson SS, Castro JR, Wilbur JR, Jesse RH. Rhabdomyosarcoma of head and neck in children. Combination treatment by surgery, irradiation, and chemotherapy. *Cancer*. 1973;31(1):26-35.
 116. Hermanck P SL. *TNM Clasification of Malignant Tumor*. Vol 4th ed. Springer-Verlag; 1987.

117. Rodary C, Flamant F, Donaldson SS. An attempt to use a common staging system in rhabdomyosarcoma: a report of an international workshop initiated by the International Society of Pediatric Oncology (SIOP). *Med Pediatr Oncol*. 1989;17(3):210-215.
118. Rao AA, Naheedy JH, Chen JY-Y, Robbins SL, Ramkumar HL. A clinical update and radiologic review of pediatric orbital and ocular tumors. *J Oncol*. 2013;2013:975908.
119. Mandell LR, Ghavimi F, Exelby P, Fuks Z. Preliminary results of alternating combination chemotherapy (CT) and hyperfractionated radiotherapy (HART) in advanced rhabdomyosarcoma (RMS). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;15(1):197-203.
120. Regine WF, Fontanesi J, Kumar P, et al. A phase II trial evaluating selective use of altered radiation dose and fractionation in patients with unresectable rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(4):799-805.
121. Donaldson SS, Meza J, Breneman JC, et al. Results from the IRS-IV randomized trial of hyperfractionated radiotherapy in children with rhabdomyosarcoma--a report from the IRSG. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(3):718-728.
122. Hein PA, Gladstone DJ, Bellerive MR, Hug EB. Importance of protocol target definition on the ability to spare normal tissue: an IMRT and 3D-CRT planning comparison for intraorbital tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(5):1540-1548.
123. Abramson DH, Fass D, McCormick B, Servodidio CA, Piro JD, Anderson LL. Implant brachytherapy: a novel treatment for recurrent orbital rhabdomyosarcoma. *J AAPOS*. 1997;1(3):154-157.
124. Blank LECM, Koedooder K, van der Grient HNB, et al. Brachytherapy as part of the multidisciplinary treatment of childhood rhabdomyosarcomas of the orbit. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(5):1463-1469.
125. Ge X, Ma J, Dai H, Ren L, Li Q, Shi J. Clinical research on the treatment effects of radioactive (125)I seeds interstitial brachytherapy on children with primary orbital rhabdomyosarcoma. *Med Oncol*. 2014;31(9):27.
126. Strege RJ, Kovács G, Meyer JE, Holland D, Claviez A, Mehdorn MH. Perioperative intensity-modulated brachytherapy for refractory orbital rhabdomyosarcomas in children. *Strahlenther Onkol*. 2009;185(12):789-798.
127. Hug EB, Adams J, Fitzek M, De Vries A, Munzenrider JE. Fractionated, three-dimensional, planning-assisted proton-radiation therapy for orbital rhabdomyosarcoma: a novel technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(4):979-984.
128. Yock T, Schneider R, Friedmann A, Adams J, Fullerton B, Tarbell N. Proton radiotherapy for orbital rhabdomyosarcoma: clinical outcome and a dosimetric comparison with photons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(4):1161-1168.
129. Ahn YC, Lee KC, Kim DY, et al. Fractionated stereotactic radiation therapy for extracranial head and neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48(2):501-505.
130. Xu D, Liu D, Zhang Z, et al. Gamma Knife surgery in the management of orbital tumors. *J Neurosurg*. 2010;113 Suppl:34-38.
131. Yang JC, Dharmarajan K V, Wexler LH, La Quaglia MP, Happersett L, Wolden SL. Intensity modulated radiation therapy with dose painting to treat rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(3):e371-7.
132. Laskar S, Bahl G, Ann Muckaden M, et al. Interstitial brachytherapy for childhood soft tissue sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(5):649-655.
133. Puri DR, Wexler LH, Meyers PA, La Quaglia MP, Healey JH, Wolden SL. The challenging role of radiation therapy for very young children with rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.

- 2006;65(4):1177-1184.
134. Thiel U, Koscielniak E, Blaeschke F, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with advanced rhabdomyosarcoma: a retrospective assessment. *Br J Cancer*. 2013;109(10):2523-2532.
 135. Admiraal R, van der Paardt M, Kobes J, Kremer LC, Bisogno G, Merks JH. High-dose chemotherapy for children and young adults with stage IV rhabdomyosarcoma. *Cochrane database Syst Rev*. 2010;(12):CD006669.
 136. Yip C-C, Kersten RC, McCulley TJ, Ballard ET, Kulwin DR. Osteogenic sarcoma after orbital radiation rhabdomyosarcoma. *Ophthalmology*. 2003;110(10):1996-1999.
 137. Kodet R, Newton WA, Hamoudi AB, Asmar L, Wharam MD, Maurer HM. Orbital rhabdomyosarcomas and related tumors in childhood: relationship of morphology to prognosis--an Intergroup Rhabdomyosarcoma study. *Med Pediatr Oncol*. 1997;29(1):51-60.
 138. Gehan EA, Glover FN, Maurer HM, et al. Prognostic factors in children with rhabdomyosarcoma. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1981;(56):83-92.
 139. Jereb B, Haik BG, Ong R, Ghavimi F. Parameningeal rhabdomyosarcoma (including the orbit): results of orbital irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985;11(12):2057-2065.
 140. Haik BG, Jereb B, Smith ME, Ellsworth RM, McCormick B. Radiation and chemotherapy of parameningeal rhabdomyosarcoma involving the orbit. *Ophthalmology*. 1986;93(8):1001-1009.
 141. Olivier Pascual N, Calvo JM, Abelairas Gómez JM. [Orbital rhabdomyosarcoma: difficulties with European treatment protocol]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005;80(6):331-338.
 142. Oberlin O, Rey A, Anderson J, et al. Treatment of orbital rhabdomyosarcoma: survival and late effects of treatment--results of an international workshop. *J Clin Oncol*. 2001;19(1):197-204.
 143. Freling NJM, Merks JHM, Saeed P, et al. Imaging findings in craniofacial childhood rhabdomyosarcoma. *Pediatr Radiol*. 2010;40(11):1723-38.
 144. Sepahdari AR, Aakalu VK, Setabutr P, Shieh-morteza M, Naheedy JH, Mafee MF. Indeterminate Orbital Masses: Restricted Diffusion at MR Imaging with Echo-planar Diffusion-weighted Imaging Predicts Malignancy. *Radiology*. 2010;256(2):554-564.
 145. Wang W, Zhang X, Wei S. [Current research status on radiation retinopathy]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2012;48(12):1132-1135.
 146. Reichstein D. Current treatments and preventive strategies for radiation retinopathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(3):157-166.
 147. Chisholm JC, Marandet J, Rey A, et al. Prognostic factors after relapse in nonmetastatic rhabdomyosarcoma: a nomogram to better define patients who can be salvaged with further therapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1319-1325.
 148. Mazzoleni S, Bisogno G, Garaventa A, et al. Outcomes and prognostic factors after recurrence in children and adolescents with nonmetastatic rhabdomyosarcoma. *Cancer*. 2005;104(1):183-190.